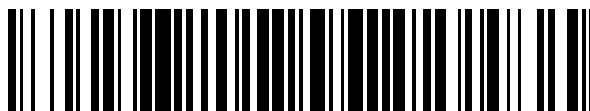


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 845**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/616 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2010** **E 13169378 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015** **EP 2633857**

54 Título: **Forma de dosificación farmacéutica sólida de ticagrelor y ácido acetilsalicílico**

30 Prioridad:

23.12.2009 EP 09180628

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.10.2015

73 Titular/es:

RATIOPHARM GMBH (100.0%)
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm, DE

72 Inventor/es:

BRUECK, SANDRA y
MEERGANS, DOMINIQUE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

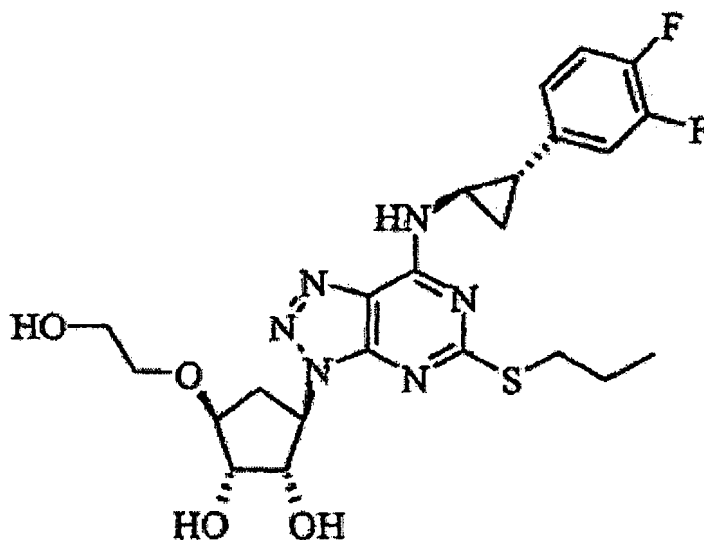
ES 2 548 845 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Forma de dosificación farmacéutica sólida de ticagrelor y ácido acetilsalicílico

- 5 La presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster del mismo y ácido acetilsalicílico, en la que al menos el 90 % en volumen de las partículas de ticagrelor tienen un tamaño de partícula en el intervalo de 1 μm a 150 μm y a un proceso de preparación de la misma.
- 10 El compuesto, [1S-[1 α ,2 α ,3 β (1S*,2R*),5 β]]-3-[7-[[2-(3,4-difluorofenil)ciclopropil]-amino]-5-(propiltio)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)-ciclopentano-1,2-diol se conoce como ticagrelor y se representa mediante la fórmula (I) a continuación:



Fórmula (I)

- 15 El ticagrelor se puede preparar de acuerdo con los métodos divulgados en el documento WO 99/05143. Este documento también divulga que el ticagrelor exhibe actividad como antagonista del receptor P2Y_{ADP}.
- 20 La agregación plaquetaria inducida por ADP está mediada por el subtipo de receptor P2Y_{ADP} localizado en la membrana plaquetaria. El P2Y_{ADP}, un receptor acoplado a la proteína G está involucrado principalmente en la mediación de la activación/agregación plaquetaria. Las características farmacológicas de este receptor se han descrito por Humphries et al. en Br. J. Pharmacology (1994), 113, 1057-1063 y por Fagura et al. en Br. J. Pharmacology (1998), 124, 157-164.
- 25 La adhesión y agregación plaquetaria son sucesos iniciadores en la trombosis arterial. Aunque el proceso de adhesión plaquetaria a la superficie sub-endotelial tiene un papel importante que desempeñar en la reparación de las paredes de los vasos sanguíneos dañadas, la agregación plaquetaria dirigida erróneamente puede iniciar la oclusión trombótica aguda de lechos vasculares vitales conduciendo a sucesos con una alta morbilidad tales como infarto de miocardio y angina estable.
- 30 Además el ticagrelor está indicado para su uso en el tratamiento de desórdenes del SNC y la prevención del crecimiento y propagación de tumores.
- 35 De acuerdo con el documento WO 01/92262 el ticagrelor existe en cuatro formas cristalinas diferentes y una forma amorfa. En las formas de dosificación farmacéutica de la presente invención se puede usar cualquiera de estas formas.
- 40 Las composiciones farmacéuticas que comprenden ticagrelor se divulgan en los documentos WO 2008/024044 y WO 2008/024045. Se divulga que las composiciones que pueden contener hasta un 50 % en peso del principio activo son adecuadas para la administración oral y que liberan sustancialmente todo el principio activo. Las preparaciones se preparan de acuerdo con un modo convencional usando un proceso de granulación húmeda.
- El documento WO 2007/024472 divulga el uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en él o un compuesto seleccionado de un metabolito de prasugrel, clopidogrel, un metabolito de clopidogrel, ticlopidina, un

metabolito de ticlopidina, cangrelor, un metabolito de cangrelor, AZD-6140 (ticagrelor), y un metabolito de AZD-6140 para el tratamiento de y/o prevención de las enfermedades vasculares inducidas por coagulación. En una realización, el compuesto se puede combinar con otro antiplaquetario y/o agente anticoagulante, incluyendo la aspirina.

5 Para el ticagrelor todavía existe el problema de que este compuesto farmacéuticamente activo solamente muestra una baja solubilidad. La pobre solubilidad del fármaco es un problema significativo en el diseño de formulaciones farmacéuticas. El ticagrelor apenas es soluble en un medio neutro tal como el agua. Por consiguiente, el agua es el medio de ensayo más adecuado para evaluar la no bioequivalencia en la realización de un ensayo de disolución. En el desarrollo de unas formas de dosificación oral sólidas que comprenden ticagrelor como principio activo, es deseable encontrar una formulación que tenga una buena propiedad de disolución en agua. Se desean las formas de dosificación oral sólidas que comprenden ticagrelor como principio activo por mostrar buenas propiedades de disolución en el primer fluido, que se corresponde con el jugo gástrico, en un ensayo de disolución.

15 Por lo tanto, sería deseable proporcionar una preparación farmacéutica que no solo libere sustancialmente todo el principio activo sino que además proporcione una disolución rápida del principio activo. Además, en particular con respecto a la conformidad del paciente, sería deseable proporcionar una composición farmacéutica que tenga una carga del fármaco alta pero aun así se prepare fácilmente y sea estable mientras mantiene las propiedades beneficiosas con respecto a la solubilidad rápida y biodisponibilidad. Estos y otros problemas se solucionan en la presente invención.

25 Ahora se ha hallado que los problemas anteriores se pueden solucionar si las partículas del ingrediente farmacéuticamente activo, ticagrelor, tienen un cierto tamaño de partícula. Se ha hallado que si al menos el 90 % en volumen de las partículas de ticagrelor tienen un tamaño de partícula en el intervalo de 1 μm a 150 μm , una forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende estas partículas exhibe efectos beneficiosos en particular en relación a la velocidad de disolución mejorada. Como resultado de esto, la forma de dosificación de la presente invención proporciona una consecución rápida de la máxima concentración en sangre del inhibidor del P2Y_{ADP} y/o un inicio rápido del efecto inhibitorio terapéutico del P2Y_{ADP}.

30 Por lo tanto, la presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster del mismo y ácido acetilsalicílico, caracterizado por que al menos el 90 % en volumen de las partículas de ticagrelor tienen un tamaño de partícula en el intervalo de 1 μm a 150 μm .

35 Las partículas de ticagrelor pueden estar amorfas o en alguna otra forma cristalina polimórfica. Las formas polimórficas incluyen hidratos, solvatos, co-cristales, etc. Además, el ticagrelor puede estar presente en su forma de base libre o en la forma de cualquier sal o éster farmacéuticamente aceptable conocido para un experto en la materia. Como sales se pueden ejemplificar aquellas de ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como clorhidrato, sulfato, mesilato, tosilato, besilato, etc. Como ésteres se pueden ejemplificar aquellos de ácidos orgánicos, tales como acetato.

Se entiende que cualquier referencia a "partículas de ticagrelor" cubre las partículas de base libre del ticagrelor así como las sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de ticagrelor.

45 Preferentemente, al menos el 95 % en volumen, más preferible al menos el 98 % en volumen de las partículas de ticagrelor en la forma de dosificación farmacéutica sólida de la presente invención tienen un tamaño de partícula en el intervalo de 1 μm a 150 μm , preferentemente en el intervalo de 3 μm a 130 μm , más preferible en el intervalo de 5 μm a 120 μm , tal como en el intervalo de 10 μm a 100 μm , con lo cual también se pretende que estén cubiertos por la presente invención cualquiera de las combinaciones de los límites superior e inferior de estos intervalos.

50 En otro aspecto de la presente invención las partículas de ticagrelor tienen un tamaño medio de partícula D₅₀ en el intervalo de 30 μm a 70 μm , preferentemente en el intervalo de 40 μm a 60 μm , más preferentemente de aproximadamente 50 μm .

55 La expresión "tamaño de partícula" de una cierta partícula de acuerdo con la invención se refiere al diámetro de un producto equivalente que se asume que es esférico y muestra el mismo patrón de dispersión de luz que la partícula. De acuerdo con la invención el tamaño de partícula se mide mediante la técnica de difracción de la luz láser. La técnica de difracción de la luz láser usada para la determinación del tamaño de partícula y su distribución se basa en el análisis del patrón de difracción producido cuando las partículas se exponen a un haz de luz monocromática. La difracción de la luz láser usa la dispersión de la luz causada por la interacción de la luz láser con las partículas para determinar el tamaño de partícula.

La expresión "distribución del tamaño de las partículas" como se usa en el presente documento se asume que se refiere a la distribución estadística de la parte del volumen relacionado de todos los tamaños de partícula.

En el presente documento la distribución del tamaño de las partículas del valor D_{50} del tamaño de partícula se define de manera que el 50 % en volumen de las partículas tienen un tamaño de partícula menor que el valor D_{50} y el 50 % en volumen de las partículas tienen un tamaño de partícula mayor que el valor D_{50} .

- 5 Para determinar el tamaño de partícula se usa un Mastersizer 2000 de Malvern Instruments. Se prefiere una medición húmeda en una dispersión de las partículas en un agente dispersante en ultrasonidos a 25 °C, 2000 rpm, 30 segundos.

- 10 El análisis se lleva a cabo con la ayuda del método de Mie para un D_{50} de partícula menor de 5,0 μm y el método de Fraunhofer para un D_{50} de partícula mayor de 5,0 μm . La teoría de la difracción de Fraunhofer generalmente se usa para las fracciones de partículas que son significativamente más grandes que la longitud de onda de la luz láser ("Pharmaceutics The science of dosage form design", 1998). Además la teoría de Mie define la dispersión secundaria causada por la refracción de la luz en las partículas pequeñas como se expone en las normas internacionales de la medición por difracción láser (ISO13320-1 (1999)).

- 15 La distribución del tamaño de las partículas de acuerdo con la invención puede ser monomodal o bimodal. En la realización preferida de la invención la distribución del tamaño de las partículas del agente activo es monomodal. El término "monomodal" como se usa en el presente documento se refiere a solo un pico observado en el histograma y/o un gráfico de la distribución de frecuencias.

- 20 Además, sorprendentemente se ha hallado que contrariamente a las enseñanzas del documento WO 2008/024045 es posible proporcionar formas de dosificación farmacéutica sólidas que tengan una carga del fármaco alta y aun así exhiban una velocidad de disolución mejorada. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una forma de dosificación farmacéutica sólida como se define en las reivindicaciones que comprende más del 50 % en peso de ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster del mismo, como se define en las reivindicaciones basadas en el peso total de la forma de dosificación.

- 25 La velocidad de disolución rápida mejorada de la forma de dosificación farmacéutica que comprende más del 50 % en peso de ticagrelor puede por ejemplo alcanzarse al usar o bien partículas de ticagrelor que tienen cierto tamaño de partícula definido anteriormente y/o mediante la adición de al menos un polímero hidrófilo y/o emulsionante.

- 30 Preferentemente, la forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende más del 50 % en peso de ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster del mismo, basado en el peso total de la forma de dosificación, contiene el principio activo en una forma tal que al menos el 90 % de las partículas de ticagrelor tienen un tamaño de partícula en el intervalo de 1 μm a 150 μm (en el que los intervalos preferidos se definen como antes) y la forma de dosificación además comprende al menos un polímero hidrófilo y/o emulsionante.

- 35 En una realización de la presente invención la relación en peso de ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster del mismo al polímero hidrófilo y/o emulsionante en la forma de dosificación farmacéutica sólida está en el intervalo de 100:1 a 1:1, preferentemente de 100:1 a 2:1.

- 40 El polímero hidrófilo se puede seleccionar de polímeros conocidos que tienen grupos polares. Ejemplos de grupos polares son hidroxilo, amino, carboxilo, carbonilo, éter, éster y sulfato. Se prefieren los polímeros que contienen grupos hidroxilo.

- 45 Son ejemplos de polímeros hidrófilos adecuados los derivados de celulosa, tales como hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), carboximetil celulosa (CMC), preferentemente como sal de calcio o sodio, hidroxietil celulosa (HEC), polivinilpirrolidona (PVP), preferible que tengan un peso molecular en el intervalo de 10.000 g/mol a 60.000 g/mol, copolímeros de polivinilpirrolidona, preferentemente copolímeros que comprenden unidades de acetato de vinilo y vinilpirrolidona (por ejemplo povidona, VA64, BASF), preferentemente que tengan un peso molecular en el intervalo de 40.000 g/mol a 70.000 g/mol, polioxietilenglicol éter, polietilenglicol, copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno (poloxamer, pluronic), derivados de polimetacrilato, alcohol polivinílico, derivados de alcohol polivinílico y derivados de polietilenglicol. Los polímeros hidrófilos preferidos son polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona e hidroxipropilmetil celulosa.

- 50 Los emulsionantes que se pueden usar en la forma de dosificación farmacéutica sólida de la presente invención son ácidos carboxílicos y sales y ésteres de los mismos, ácidos sulfónicos y sales de los mismos, ácidos alquilétersulfónicos-alquilsulfato, ésteres del ácido fosfórico y sales de los mismos, ácidos de acilamino y sales de los mismos, sales de alquilamina, compuestos de amonio cuaternario y ésteres de los mismos, alquilaminas etoxiladas y ténsidos no iónicos, por ejemplo, alcoholes grasos, óxidos de etileno, alcanolamidas, polisiloxanos alcoxilados, ésteres de glicerol, etc.

- 55 La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la presente invención adicionalmente puede comprender excipientes y adyuvantes adicionales, que son farmacéuticamente aceptables, y materiales de recubrimiento generales, que preferentemente se aplican como recubrimiento a la forma de dosificación farmacéutica de la presente invención. Tales excipientes y adyuvantes adicionales son conocidos por los expertos en la materia. A este

respecto se puede hacer referencia al libro de texto convencional de Fiedler ("Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", 5ª ed., 2002) y al "Handbook of Excipients", editado por la American Pharmaceutical Association y el Dr. Arthur H. Kibbe, 3ª ed., 2000.

- 5 En particular la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende uno o más diluyentes, aglomerantes, lubricantes y/o materiales de recubrimiento y opcionalmente colorantes y/o tensioactivos, y en particular de 0 a 40 % en peso de un diluyente, de 0 a 30 % en peso de un aglomerante, de 0 a 6 % en peso de un disgregante, de 0 a 2 % en peso de un lubricante, de 0 a 3 % en peso de un emoliente, de 0 a 3 % en peso de un material de recubrimiento, y opcionalmente de 0 a 6 % en peso de un tensioactivo y de 0 a 3 % en peso de un colorante, cada uno basado en el peso total de la composición. Los excipientes y adyuvantes y opcionalmente los materiales de recubrimiento o los colorantes están presentes en la composición farmacéutica de la presente invención, de forma que la cantidad total de la composición farmacéutica resulta en 100 % en peso. Si no se manifiesta lo contrario todas las cifras en % en peso en el presente documento se basan en el peso total de la forma de dosificación, incluyendo cualquier protección o recubrimiento, si se presenta.

- 15 Como diluyente se pueden usar uno o más componentes, que contribuyen como parte de la forma de dosificación para alcanzar la masa total necesaria de la forma de dosificación. Los diluyentes preferibles son fosfatos inorgánicos, como fosfato de calcio dibásico, o azúcares o análogos de azúcares y derivados de los mismos, en particular lactosa, tal como lactosa monohidratada o lactosa sin agua, dextrosa, sorbit, mannit, sacarosa, maltodextrina, isomalt y tabletosse. El manitol o la celulosa como la celulosa microcristalina o las celulosas pulverizadas también son diluyentes preferibles de acuerdo con la presente invención. Preferentemente la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende de 5 a 40 % en peso, más preferible de 10 a 40 % en peso, incluso más preferible 20-40 % en peso, de un diluyente.

- 25 Los aglomerantes son compuestos capaces de unir juntos el principio activo y los excipientes en una mezcla. Como aglomerante a usarse en la forma de dosificación farmacéutica de la presente invención se prefieren especialmente la polivinilpirrolidona (PVP) preferentemente que tenga el peso molecular de 10.000 a 60.000 g/mol y los copolímeros de PVP preferentemente que tengan un peso molecular de 40.000 a 70.000 g/mol e hidroxipropilmetil celulosa. El aglomerante normalmente está presente en una cantidad de 0 a 30 % en peso, preferentemente de 2 a 30 % en peso, en particular de 5 a 25 % en peso, basado en el peso total de la forma de dosificación.

- 35 Como disgregante se pueden usar uno o más componentes, que descomponen el comprimido en el fluido gastrointestinal. Los disgregantes preferibles son alginatos, almidón pregelatinizado, almidón modificado como la croscarmelosa y PVP reticulada como la colidona y la crospovidona. La crospovidona y la croscarmelosa son disgregantes preferibles de acuerdo con la presente invención. Preferentemente la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la presente invención comprende de 1 a 10 % en peso, más preferible de 2 a 8 % en peso, incluso más preferible de 3 a 5 % en peso, tal como aproximadamente 4 % en peso de un disgregante basado en el peso total de la forma de dosificación farmacéutica.

- 40 Los excipientes adicionales que se usan en la forma de dosificación farmacéutica de la presente invención son emolientes, tales como dióxido de silicio, que se añaden a un polvo para mejorar su propiedad de flujo; y/o agentes humectantes anfipáticos, tales como lauril sulfato de sodio (LSD), monoestearato de glicerol, triglicéridos o behenato de glicerol.

- 45 Opcionalmente, como lubricantes se pueden usar en las formas de dosificación farmacéutica de la presente invención ácidos grasos o derivados de ácidos grasos, tales como sales alcalinas y alcalinotérricas de ácido esteárico, láurico y/o palmítico. Se prefieren el estearil fumarato de sodio y el estearato de magnesio. El lubricante opcionalmente está presente en una cantidad de 0 a 3 % en peso, preferentemente de 0,5 a 2,5 % en peso, tal como aproximadamente 2 % en peso, basado en la cantidad total de la forma de dosificación.

- 50 Una ventaja de la forma de dosificación farmacéutica de la presente invención es que no se requiere necesariamente un lubricante en su preparación. Por lo tanto, en una realización la forma de dosificación no comprende ningún lubricante.

- 55 La forma de dosificación farmacéutica sólida de la presente invención preferentemente es una forma de dosificación farmacéutica oral, tal como un comprimido, cápsula, gránulos, microcápsulas o sobres. La forma de dosificación farmacéutica se puede preparar mediante métodos conocidos en la técnica, tales como la formación de comprimidos mediante la granulación por fusión o la compresión directa.

- 60 La compresión de la mezcla en núcleos del comprimido se puede llevar a cabo usando una máquina de formación de comprimidos convencional o una máquina de comprimir rotativa. Los núcleos de comprimido pueden variar en la forma y pueden ser, por ejemplo, redondos, ovalados, rectangulares, cilíndricos o de cualquier otra forma adecuada. Los núcleos también pueden variar en tamaño dependiendo de la concentración del agente terapéutico.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la presente invención que comprende ticagrelor puede estar presente en la forma de un comprimido que se recubre con uno o más materiales de recubrimiento. Los materiales de recubrimiento no se limitan particularmente y se conocen por los expertos en la materia. En lo que se refiere en el presente documento a un perfil de disolución, el perfil de disolución es el de un comprimido no recubierto, si el comprimido no se recubre, y el de un comprimido recubierto, si el comprimido se recubre.

En la forma de dosificación farmacéutica de la presente invención el principio activo, ticagrelor, normalmente se formula en unidades de dosis. La unidad de dosis contiene de 50 a 300 mg, ventajosamente de 70 a 240 mg, preferentemente de 90 a 180 mg de ticagrelor calculados como base libre del ticagrelor. Tal forma de dosificación normalmente se administra de 2 a 4 veces diarias, preferentemente 2 veces diarias. Las formas preferidas de dosificación de las unidades incluyen comprimidos y cápsulas.

Otro objeto de la presente divulgación es proporcionar una forma de dosificación oral sólida que contenga ticagrelor en combinación con un agente antitrombótico y un proceso de formación de la misma. El compuesto antitrombótico se selecciona de agentes antiplaquetarios, agentes anticoagulantes, y agentes fibrinolíticos. El agente antitrombótico seleccionado de los agentes antiplaquetarios incluye AAS (ácido acetilsalicílico), clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol, antagonistas de la GPIIb/IIIa; anticoagulantes tales como inhibidores de trombina, warfarina, inhibidores del factor Xa, heparina; y agentes fibrinolíticos incluyendo pero sin limitación, estreptoquinasa y tenecteplasa.

Particularmente la materia de la presente invención incluye una forma de dosificación oral sólida que contiene ticagrelor en combinación con AAS, en la que al menos el 90 % en volumen de las partículas de ticagrelor tienen un tamaño de partícula en el intervalo de 1 μ m a 150 μ m. El ácido acetilsalicílico se usa a menudo como un medicamento analgésico, antipirético y anti-inflamatorio pero también se conoce como agente antiplaquetario inhibiendo la producción de tromboxano y por lo tanto como resultado previene los ataques al corazón, los derrames cerebrales y la formación de coágulos. El AAS inhibe la enzima ciclooxigenasa que es la responsable de importantes mediadores biológicos incluyendo el tromboxano.

La presente invención se refiere particularmente a una forma de dosificación oral sólida, que contiene una dosis unitaria en el intervalo de aproximadamente 10 a 250 mg, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 50 a 200 mg, particularmente de 90 o 180 mg del principio activo ticagrelor y una dosis unitaria en el intervalo de aproximadamente 6 a 60 mg, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 30 a 500 mg, particularmente de 50 o 100 mg del principio activo ácido acetilsalicílico.

Las respectivas formulaciones que comprenden ticagrelor y/u otro agente antitrombótico se pueden administrar, secuencial, separada y/o simultáneamente, en el transcurso del tratamiento de la enfermedad relevante, cuya enfermedad puede ser aguda o crónica.

Además la presente invención proporciona un proceso para la preparación de la forma de dosificación farmacéutica sólida anterior que comprende la etapa de molienda del ticagrelor o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster del mismo en presencia de un polímero hidrófilo y/o emulsionante. Los más preferidos son aquellos polímeros hidrófilos que se han ejemplificado anteriormente. Los emulsionantes adecuados son aquellos que se han ejemplificado anteriormente.

La molienda se puede llevar a cabo como molienda en húmedo o molienda en seco. Si se necesita las partículas molidas tras la molienda en húmedo se pueden secar mediante métodos de secado conocidos en la técnica, tales como el secado por atomización, el secado al vacío y la liofilización.

Después las partículas de ticagrelor molidas o la mezcla de las partículas se pueden procesar en formas de dosificación farmacéutica sólidas mediante métodos conocidos en la técnica, tales como la compresión directa, la granulación seca o húmeda seguida de la compresión o la extrusión por fusión también seguida de compresión. También se pueden emplear otras etapas del procesamiento conocidas, tal como el recubrimiento por atomización. La materia que no se incluye en el ámbito de las reivindicaciones no forma parte de la presente invención reivindicada.

Adicionalmente la invención se explicará ahora por medio de ejemplos.

Ejemplo 1

Ingredientes	Función	mg/Comprimido	% en peso
Ticagrelor	Principio activo	90,0	50,0
Manitol	Diluyente	72,0	40,0
Povidona	Aglomerante	9,0	5,0
Crospovidona	Disgregante	7,2	4,0
Estearato de magnesio	Lubricante	1,8	1,0

	Peso total	180,0	100,0

Las partículas de ticagrelor se prepararon usando un proceso de molienda en seco. Se molió una mezcla del ticagrelor y parte del manitol en un molino de bolas. Posteriormente los excipientes restantes con la excepción del estearato de magnesio se añadieron a la mezcla y se mezclaron en un mezclador de caída libre. El lubricante, estearato de magnesio, se tamizó y se mezcló con la mezcla. Después la mezcla final se comprimió en comprimidos usando una prensa de comprimidos adecuada y después opcionalmente se recubrió con un material de recubrimiento, por ejemplo Opadry.

Ejemplo 2

Ingredientes	Función	mg/Comprimido	% en peso
Ticagrelor	Principio activo	90,0	52,0
Lactosa	Diluyente	72,0	41,6
Almidón de maíz	Disgregante	11,0	6,4
	Peso total	173,0	100,0

Los comprimidos se prepararon usando un proceso similar al proceso descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 3

Ingredientes	Función	mg/Comprimido	% en peso
Ticagrelor	Principio activo	90,0	54,9
Isomalt	Diluyente	72,0	43,9
Estearato de magnesio	Lubricante	2,0	1,2
	Peso total	164,0	100,0

Las partículas de ticagrelor se prepararon usando un proceso de molienda en seco. El ticagrelor se molió usando un molino de chorro de aire. Posteriormente se añadió el diluyente al agente activo y se mezclaron en un mezclador de caída libre. El lubricante, estearato de magnesio se tamizó y se mezcló con la mezcla. Después la mezcla final se comprimió en comprimidos usando una prensa de comprimidos adecuada y después opcionalmente se recubrió con un material de recubrimiento, por ejemplo Opadry.

Ejemplo 4

Ingredientes	Función	mg/Comprimido	% en peso
Ticagrelor	Principio activo	90,0	48,3
Hidroxipropilmetil celulosa (HPMC)	Aglomerante	18,0	9,7
SDS	Agente humectante	4,5	2,4
Manitol	Diluyente	64	34,3
Croscarmelosa	Disgregante	7,2	3,9
Sílice	Emoliente	0,9	0,5
Estearato de magnesio	Lubricante	1,8	1,0
	Peso total	186,4	100,0

Las partículas de ticagrelor se prepararon usando un proceso de molienda en húmedo. La co-molienda se realizó con ticagrelor junto con HPMC y SDS en un agente dispersante usando un molino húmedo. Posteriormente la suspensión se secó por atomización. La mitad de manitol, croscarmelosa y dióxido de sílice se añadieron a los intermedios secos, se mezclaron y se compactaron. Las partículas compactadas se tamizaron, posteriormente se añadieron los excipientes restantes y se mezclaron. Después la mezcla final se comprimió en comprimidos usando una prensa de comprimidos adecuada y después opcionalmente se recubrió con un material de recubrimiento, por ejemplo Opadry.

Ejemplo 5

Ingredientes	Función	mg/Comprimido	% en peso
Ticagrelor	Principio activo	90,0	46,7
Povidona	Aglutinante	45,0	23,4
SDS	Agente humectante	1,0	0,5
Celulosa microcristalina	Diluyente	45,0	23,4
Croscarmelosa	Disgregante	9,0	4,7
Sílice	Emoliente	0,9	0,5
Estearato de magnesio	Lubricante	1,8	0,9
	Peso total	192,7	100,0

El ticagrelor, la povidona, el SDS y la mitad de croscarmelosa y celulosa microcristalina se mezclaron y calentaron formando gránulos fundidos usando un mezclador de alta cizalla con calentamiento. Los gránulos fundidos se tamizaron y mezclaron con los excipientes restantes a excepción del lubricante en un mezclador de caída libre. Posteriormente se añadió el lubricante estearato de magnesio.

Ejemplo 6

Ingredientes	mg/Comprimido
Ticagrelor	90
AAS	37,5-100
Manitol	72
Povidona 25	9,0
Crospovidona	7,2
Estearato de magnesio	1,8

Las partículas de ticagrelor se prepararon usando un proceso de molienda en seco. La co-molienda se realizó con ticagrelor junto con manitol usando un molino de bolas durante 1 hora. El AAS se molió por separado y después se añadió a la mezcla de ticagrelor y manitol molidos. Posteriormente, los ingredientes restantes, excepto el estearato de magnesio, se añadieron y se mezclaron durante 10 minutos en un mezclador de caída libre. El estearato de magnesio se añadió a través de un tamiz de 0,5 mm y la mezcla resultante se mezcló durante otros 3 minutos. El material resultante se comprimió directamente en una prensa excéntrica Korsch.

Ejemplo 7

Ingredientes	mg/Comprimido
Ticagrelor	90
AAS	37,5-100
HPMC	18
SDS	4,5
Manitol	32 + 32
Croscarmelosa	7,2
Sílice	0,9
Estearato de magnesio	1,8

El ticagrelor se molió junto con la HPMC y el SDS en un medio de dispersión durante 1 hora en un Netsch microCer. La suspensión obtenida se secó por atomización en una torre de atomización Büchi. La mezcla resultante se mezcló durante 10 minutos en un mezclador de caída libre (Turbula TB10) junto con el AAS previamente molido, la mitad de la cantidad del manitol, croscarmelosa y sílice. Después se compactó la mezcla. El producto se tamizó usando un tamiz coMill (1000 µm), seguido de la adición de los excipientes restantes y el estearato de magnesio que se tamizaron previamente a través de un tamiz de 0,5 mm. La mezcla resultante se mezcló durante otros 3 minutos. La mezcla final se prensó en comprimidos usando una prensa excéntrica Korsch EK0.

REIVINDICACIONES

1. Forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende ticagrelor o una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo y ácido acetilsalicílico en la que al menos el 90 % en volumen de las partículas de ticagrelor tienen un tamaño de partícula en el intervalo de 1 µm a 150 µm.
2. Forma de dosificación farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 1, que contiene una dosis unitaria en el intervalo de aproximadamente 10 a 250 mg del principio activo ticagrelor y una dosis unitaria en el intervalo de aproximadamente 6 a 60 mg del principio activo ácido acetilsalicílico.
3. Forma de dosificación farmacéutica sólida de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, que comprende más del 50 % en peso de ticagrelor o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, basado en el peso total de la forma de dosificación.
4. Forma de dosificación farmacéutica sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente al menos un polímero hidrófilo y/o emulsionante.
5. Forma de dosificación farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la relación en peso de ticagrelor o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo al polímero hidrófilo y/o emulsionante está en el intervalo de 100:1 a 1:1, preferentemente de 100:1 a 2:1.
6. Forma de dosificación farmacéutica sólida de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en la que el polímero hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en derivados de celulosa, tales como hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa, preferentemente como sal de calcio o de sodio, hidroxietil celulosa, polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona, preferentemente copolímeros que comprenden unidades de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polioxietilentalquil éter, polietilenglicol, copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, derivados de polimetacrilato, alcohol polivinílico, derivados de alcohol polivinílico y derivados de polietilenglicol.
7. Forma de dosificación farmacéutica sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que no comprende ningún lubricante.
8. Proceso para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-6, que comprende la etapa de molienda del ticagrelor o de una sal o un éster farmacéuticamente aceptables del mismo en presencia de un polímero hidrófilo y/o emulsionante.
9. Proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la molienda se lleva a cabo como con molienda en seco o molienda en húmedo.
10. Proceso de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, en el que el polímero hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en derivados de celulosa, tales como hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa, preferentemente como sal de calcio o de sodio, hidroxietil celulosa, polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona, preferentemente copolímeros que comprenden unidades de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polioxietilentalquil éter, polietilenglicol, copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, derivados de polimetacrilato, alcohol polivinílico, derivados de alcohol polivinílico y derivados de polietilenglicol.