

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 954 286**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2018** **E 18386007 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2023** **EP 3556357**

54 Título: **Composiciones de piridostigmina de liberación sostenida**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.11.2023

73 Titular/es:

VIANEX S.A. (100.0%)
Tatoiou Street 18th km Athens-Lamia National
Road
146 71 Nea Erythrea, Attiki, GR

72 Inventor/es:

NIKOLAKAKIS, IOANNIS

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 954 286 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

Composiciones de piridostigmina de liberación sostenida

Campo técnico de la invención

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas de liberación sostenida que comprenden piridostigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Antecedentes de la invención

La piridostigmina es un inhibidor de la colinesterasa administrado para el tratamiento de trastornos neuromusculares que resultan de enfermedades autoinmunitarias (miastenia grave) y también de síndromes miasténicos no relacionados con autoinmunidad. El nombre químico de la piridostigmina es N,N-dimetilcarbamato de (1-metilpiridin-1-ilo-3-ilo). El papel de la piridostigmina es inhibir la acción de la acetilcolinesterasa a través de carboxilación, disminuyendo así la hidratación de la acetilcolina (Kluwe et al 1990, Taylor 1980). Fue aprobado como medicamento en forma de sal de bromuro por la FDA en 1995 (comprimidos Mestinon®, NDA 009-829) para el tratamiento de la miastenia grave (MG). Esta enfermedad afecta a los músculos del cuerpo y en particular a los músculos de la cara (ojos, boca e hinchazón) y provoca debilitamiento de los músculos esqueléticos y sensación de debilidad después del ejercicio físico. Se estima que en todo el mundo el número de pacientes miasténicos supera los 150 por millón con casi un millón de pacientes con MG en todo el mundo. La incidencia anual es de 10-15 por millón por año (Nils Erik Gilhus et al. Myasthenia Gravis: A review of Available Treatment Approaches. Autoimmune Diseases. Volumen 2011 (2011), ID de artículo 847393, 6 páginas). Debido a su semivida biológica corta (2-3 horas) y la dosis baja relativa (60 mg por comprimido de liberación instantánea), es posible desarrollar una nueva forma de liberación sostenida. Esto es muy deseable ya que la frecuencia de administración se reduce de 3 veces (60 mg) a 1 vez (180 mg) al día, lo que a su vez mejora considerablemente el cumplimiento del esquema de dosificación por parte de los pacientes con reducción de los efectos secundarios y mejora de la eficacia terapéutica. Un comprimido de liberación sostenida que contiene bromuro de piridostigmina ha sido comercializado en los EE. UU. de A. con el nombre de Mestinon® Timespan.

El comprimido es la forma de dosificación preferida para la administración oral de medicamentos por ciertas razones. Es una forma de dosificación práctica que ocupa un volumen pequeño y, por lo tanto, es fácil de transferir y almacenar, lo que ayuda al cumplimiento por parte del paciente, la dosificación precisa debido a la buena uniformidad del peso y un costo de producción considerablemente menor en comparación con otras formas de dosificación debido a la disponibilidad de maquinaria de alta velocidad que permite una alta velocidad de producción. La compresión directa es el método preferido de formación de comprimidos debido a que es simple, rápido y rentable (Shangraw et al. 1993. A survey of current industrial practices in the formulation and manufacture of tablets and capsules. Pharm. Technol. 17:32-32). Por este motivo, muchas empresas han introducido grados de compresión directa de alto rendimiento para la fabricación de fármacos de dosis altas. Entre ellos, los excipientes multifuncionales (Pharmaceutical Development and Technology, 6(2), 247-254 (2001)) son una tendencia actual en los comprimidos de liberación sostenida de tipo matriz ya que, además de mejorar la capacidad para la formación de comprimidos, pueden funcionar como agentes de liberación sostenida para la liberación de fármacos (Shao et al. 2002, Effects of Formulation Variables and Post-compression Curing on Drug Release from a New Sustained-Release Matrix Material: Polyvinylacetate-Povidone Pharmaceutical Development and Technology 6(2), págs. 247-254). Además, pueden tener características favorables, como una temperatura de transición vítrea relativamente baja y estabilidad en un amplio intervalo de temperatura. El documento WO2015166473 A1 divulga composiciones en suspensión de liberación prolongada que comprenden múltiples núcleos revestidos y una base de suspensión, donde la base de suspensión genera un estado hipertónico. Cada núcleo comprende un ingrediente activo y una capa de revestimiento que comprende uno o más polímeros que controlan la liberación. El documento WO2009092601 A1 divulga formas farmacéuticas que exhiben cierta resistencia a la rotura y, por lo tanto, mayor resistencia a la manipulación. Las características deseadas se logran proporcionando formas farmacéuticas que tienen ciertas conformaciones exteriores. Las composiciones pueden exhibir una liberación inmediata o sostenida del ingrediente activo. El documento EP1166776 A2 divulga un procedimiento de granulación en estado fundido para la producción de una forma de dosificación de liberación sostenida que comprende un ingrediente activo y una mezcla de poli(acetato de vinilo) y polivinilpirrolidona.

La acción de liberación sostenida de los comprimidos Mestinon® Timespan se obtiene usando ceras de carnauba y proteínas derivadas del maíz (zeína) que, sin embargo, pueden criticarse por la variabilidad en su pureza en comparación con los excipientes y los agentes retardantes sintéticos, la dificultad con la desintegración en condiciones fisiológicas (Liu, X.M., Sun, Q.S., Wang, H.J., Zhang, L. y Wang, J.Y. Microspheres of Corn Protein, Zein, for an Ivermectin Drug Delivery System, Biomater., 2005: 26: 109-115) y el alto costo de la zeína (Parris, N., Dickey, L.C. 2004 ACS National Meeting Book of Abstracts 228(1), pp. CELL-98).

La piridostigmina y sus sales farmacéuticamente aceptables son altamente higroscópicas. Por ejemplo, el bromuro de piridostigmina es extremadamente sensible a la humedad ambiental y exhibe deliquesencia al 33% de humedad relativa (HR). Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas que comprenden piridostigmina o sus sales farmacéuticamente aceptables deben proporcionar protección al ingrediente activo frente a la humedad ambiental.

En el desarrollo de productos farmacéuticos genéricos, el producto desarrollado debe ser bioequivalente al producto

de referencia. En el caso de un producto de liberación sostenida, el perfil de liberación del genérico y el producto de referencia deben ser similares en un amplio intervalo de pH. Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar composiciones de piridostigmina que exhiban el perfil de liberación sostenida de los comprimidos Mestinon® Timespan, que sin embargo no muestren las desventajas del producto disponible comercialmente.

La extrusión por termofusión es un nuevo método de producción que está ganando importancia y ha suscitado un gran interés, ya que es continuo y el extruido se puede cortar fácilmente en pellas de tamaño uniforme, dando formas de dosificación que comprenden múltiples unidades (pellas), que se consideran ventajosas en comparación a comprimidos de compresión directa unitarios desde un punto de vista biofarmacéutico (distribución y tránsito gastrointestinal). También debido a los fuertes enlaces intermoleculares y la matriz coherente, se logra una liberación sostenida desde cada una de las múltiples unidades a pesar de que su pequeño tamaño restringe el camino de difusión (Avgerinos et al., 2017, Mechanical properties and drug release of venlafaxine HCl solid mini matrices prepared by hot-melt extrusion and hot or ambient compression Drug Dev Ind Pharm, 2018 Vol. 44, N° 2, 338-348). Por la misma razón, el procesamiento de extruido en polvo en comprimidos proporciona una liberación sostenida. Por lo tanto, la extrusión por termofusión se ha aplicado para retardar o modificar la liberación de muchos fármacos solubles en agua (Follonier N, Doelker E, Cole TE. Various ways of modulating the release of diltiazem hydrochloride from hot-melt extruded sustained release pellets prepared using polymeric materials. J Control Release. 1995;36:243-250. Velasco-De-Paula RVM, Santoro MIRM, Gai NM. Dissolution kinetics evaluation of controlled-release tablets containing propranolol hydrochloride. Drug Dev Ind Pharm. 1999;25:535-541.; Zheng W, Cerea M, Sauer D, et al. Properties of theophylline tablets powder-coated with methacrylate ester copolymers. J Drug Deliv Sci Tech. 2004; 14:319-332.; Fukuda M, Peppas AN, McGinity WJ. Floating hot-melt extruded tablets for gastroretentive controlled drug release system. J Control Release. 2006;115:121-129.; Varshosaz J, Faghihian H, Rastgoo K. Preparation and characterization of metoprolol controlled-release solid dispersions. Drug Deliv. 2006;13:295-302.; Schilling US, Bruce DC, Shah HN, et al. Citric acid monohydrate as a release-modifying agent in melt extruded matrix tablets. Int J Pharm. 2008;361:158-168). Los últimos desarrollos en la extrusión por termofusión junto con productos comerciales aprobados se han presentado en revisiones recientes (Lang B, McGinity WJ, Williams III. Hot-melt extrusion-basic principles and pharmaceutical applications. Drug Dev Ind Pharm. 2014;40:1133-1155.; Tiwari VR, Patil H, Repka AM. Contribution of hot-melt extrusion technology to advance drug delivery in the 21st century. Expert Opin Drug Deliv. 2016;13:451-464).

En el procedimiento de extrusión por termofusión, se usan polímeros junto con plastificantes para permitir una extrusión suave que dé como resultado una textura aceptable del producto, un tiempo de permanencia reducido en la extrusora y, de ahí, un riesgo reducido de degradación (Zhu Y, Mehta AK, McGinity WJ. Influence of plasticizer level on the drug release from sustained release film coated and hot-melt extruded dosage forms. Pharm Dev Technol. 2006;11:285-294.; Patil H, Tiwari VR, Repka AM. Hot-melt extrusion: from theory to application in pharmaceutical formulation. AAPS PharmSciTech. 2016;17:20-42). Los plastificantes ocupan sitios a lo largo de la cadena polimérica, debilitan los enlaces secundarios de la cadena polímero-polímero y proporcionan mayor movilidad a las macromoléculas, dando como resultado una estructura de masa más blanda que se refleja en sus propiedades reológicas (Jones SD, Margetson ND, McAllister SM, et al. Characterization and modelling of the thermorheological properties of pharmaceutical polymers and their blends using capillary rheometry: implications for hot melt processing of dosage forms. Int J Pharm. 2015;493:251-259).

En general, las diferencias en la liberación del fármaco a partir de matrices sólidas preparadas con diferentes métodos se atribuyen a la diferente estructura o mecanismo de formación de la matriz que afecta al transporte del fármaco tras la hidratación. En el caso de la extrusión por termofusión, las diferencias en la liberación se atribuyen a las interacciones intermoleculares y a la extensa red de puentes sólidos formados por el polímero fundido después del enfriamiento, lo que incrementa la tortuosidad compacta, y también al incremento del volumen libre del polímero durante el calentamiento. lo que permite un intenso empaquetamiento del fármaco dentro de la estructura de la matriz después del enfriamiento (Crowley et al., 2004).

Compendio de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de piridostigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un diluyente y un copolímero que comprende poli(acetato de vinilo) y polivinilpirrolidona, donde la composición se produce mediante extrusión por termofusión.

La presente invención también proporciona formas farmacéuticas orales de liberación sostenida que comprenden la composición mencionada anteriormente.

Las composiciones de la presente invención exhiben una liberación sostenida independiente del pH. Esto se logra mediante la presencia del copolímero que comprende poli(acetato de vinilo) y polivinilpirrolidona que actúa como vehículo de la matriz polimérica. La piridostigmina, o su sal farmacéuticamente aceptable, durante la extrusión por termofusión forma una dispersión sólida con el vehículo polimérico. Después de enfriar y moler el producto extruido hasta convertirlo en polvo, el ingrediente activo se embebe efectivamente dentro de la matriz polimérica, lo que hace que la liberación sea independiente del pH en contacto con los líquidos gástricos o intestinales. El perfil de liberación de las composiciones de la presente invención es similar al perfil de liberación de los comprimidos Mestinon® Timespan disponibles comercialmente.

Las composiciones de la presente invención exhiben excelentes características físicas, tales como fluidez y capacidad de formación de comprimidos y proporcionan protección del ingrediente activo frente a la humedad ambiental.

Breve descripción de los dibujos

- 5 La Figura 1 muestra el efecto de la humedad relativa ambiental sobre la adsorción de vapor de agua por parte del bromuro de piridostigmina.
- La Figura 2 muestra gráficos comparativos de la cantidad de bromuro de piridostigmina liberado de comprimidos preparados por compresión directa de polvo extruido termofundido y producto de referencia a pH 1,2.
- La Figura 3 muestra gráficos comparativos de la cantidad de bromuro de piridostigmina liberado de comprimidos preparados por compresión directa de polvo extruido termofundido y producto de referencia a pH 4,5.
- 10 La Figura 4 muestra gráficos comparativos de la cantidad de bromuro de piridostigmina liberado de comprimidos preparados por compresión directa de polvo extruido termofundido y producto de referencia a pH 6,8.
- La Figura 5 muestra gráficos comparativos de la cantidad de bromuro de piridostigmina liberado de comprimidos preparados por compresión directa de polvo extruido termofundido y producto de referencia a pH 7,4.

Descripción detallada de la invención

- 15 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de liberación sostenida de un ingrediente farmacéutico activo que es extremadamente sensible a la humedad ambiental, exhibiendo delicuescencia al 33% de humedad relativa (RH). La Figura 1 muestra el efecto de la humedad relativa sobre la adsorción de vapor de agua en el bromuro de piridostigmina.

- 20 Así, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de piridostigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un diluyente y un copolímero que comprende poli(acetato de vinilo) y polivinilpirrolidona en una proporción de 3:1 a 5:1, donde la composición se produce mediante extrusión por termofusión.

Preferiblemente, la sal farmacéuticamente aceptable de piridostigmina es bromuro de piridostigmina.

- 25 Ejemplos de diluyentes que se pueden usar en las composiciones de la presente invención incluyen celulosa microcristalina, lactosa, sales de fosfato de calcio, coloides hidrófilos, polisacáridos o mezclas de los mismos. Preferiblemente, el diluyente es celulosa microcristalina.

Preferiblemente, la concentración del copolímero en las composiciones de la presente invención es del 50% p/p al 70% p/p. Más preferiblemente, la concentración del copolímero en las composiciones de la presente invención es del 60% p/p al 65% p/p.

- 30 Preferiblemente, la concentración de diluyente en las composiciones de la presente invención es del 5% p/p al 25% p/p. Más preferiblemente, la concentración de diluyentes en las composiciones de la presente invención es del 10% p/p al 15% p/p.

- 35 Preferiblemente, la concentración de piridostigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en las composiciones de la presente invención es del 5% p/p al 45% p/p. Más preferiblemente, la concentración de piridostigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es del 15% p/p al 35% p/p.

El término % p/p se refiere a mg de ese ingrediente particular por 100 mg de la composición.

- 40 Los copolímeros que comprenden poli(acetato de vinilo) y polivinilpirrolidona son bien conocidos en la técnica. El componente de poli(acetato de vinilo) del copolímero es un material muy plástico que produce una matriz coherente incluso sometido a fuerzas de compresión bajas. Cuando las composiciones se introducen en el líquido gástrico o intestinal, el resto de polivinilpirrolidona (povidona) soluble en agua se lixivia para formar poros a través de los cuales el ingrediente activo se difunde lentamente hacia el exterior. Además, dado que el copolímero no contiene grupos iónicos, es inerte a los ingredientes activos. Un ejemplo de un copolímero disponible comercialmente de poli(acetato de vinilo) y polivinilpirrolidona según la presente invención es Kollidon® SR.

- 45 Las composiciones de la presente invención pueden comprender opcionalmente excipientes adicionales, tales como plastificantes, agentes mejoradores del sabor, sustancias bioadhesivas y porógenas.

- 50 Las composiciones de la presente invención se producen mediante extrusión por termofusión. Este método es bien conocido por un experto en la técnica. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención se pueden producir mediante el siguiente procedimiento: el ingrediente activo, el copolímero y los diluyentes se mezclan para dar una mezcla en polvo homogénea. A continuación, la mezcla se alimenta a una extrusora, donde a temperaturas progresivamente elevadas de 90°C (zona de alimentación 1) a 115°C (zona de mezclado y compresión 2) y 120°C (zona de extrusión 3) se transforma en una masa fundida uniforme de dispersión sólida del fármaco. Al final de la ruta

de extrusión, se coloca una boquilla y se mantiene a la misma temperatura que la zona 3. El extruido sale de la boquilla a través de un orificio de 1-2 mm de diámetro en forma de hilo que posteriormente se corta en pellas con la ayuda de un molino cortador (peletizadora). Estas pellas pueden usarse como tales en la producción de formas farmacéuticas de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimidos o cápsulas, o convertirse en polvo después de la molienda y a continuación usarse en la producción de formas farmacéuticas de dosificación unitaria, siguiendo procedimientos bien conocidos por un experto en la técnica.

Las composiciones de la presente invención exhiben una liberación sostenida independiente del pH. Esto se debe a que el ingrediente activo está embebido dentro de la matriz polimérica, lo que hace que la liberación del ingrediente activo en contacto con los líquidos gástricos o intestinales sea independiente del pH. Esto se logra mediante el calentamiento y el cizallamiento mecánico intenso de la mezcla de ingrediente activo/polímero/plastificante durante la extrusión por termofusión, lo que da como resultado una masa fundida del ingrediente activo homogéneamente dispersado en la matriz polimérica. Después del enfriamiento, la masa fundida se solidifica produciendo una matriz de buena resistencia mecánica. La matriz actúa como envuelta protectora cuando las composiciones entran en contacto con los líquidos gástricos, liberando el ingrediente activo en forma de liberación sostenida controlada por difusión (Sproeckel et al 1997 A melt-extrusion process for manufacturing matrix drug delivery systems International Journal of Pharmaceutics 155 191-199). Lo que es más importante, la estructura y la funcionalidad de la matriz no se pierden después de moler las pellas extruidas por termofusión en polvo extruido por termofusión y el procesamiento en formas farmacéuticas, como comprimidos o cápsulas. Además, el perfil de liberación sostenida de las composiciones de la presente invención es similar al perfil de liberación sostenida de los comprimidos Mestinon® Timespan en un amplio intervalo de pH, lo que permite la producción de formas de dosificación orales que son bioequivalentes a los comprimidos Mestinon® Timespan.

Las composiciones de la presente invención proporcionan una excelente protección del ingrediente activo frente a la humedad ambiental. Sorprendentemente, la protección proporcionada por los comprimidos según la presente invención es mucho mejor que la protección proporcionada por comprimidos que contienen los mismos ingredientes, pero preparados por compresión directa de la misma mezcla en polvo de composición que no se ha sometido a extrusión por termofusión.

Además, los comprimidos de la presente invención, preparados a partir de una composición extruida por termofusión, exhiben excelentes propiedades mecánicas, tales como alta resistencia mecánica y baja friabilidad-resistencia a la tracción. Estas propiedades son superiores a las propiedades correspondientes de comprimidos que contienen los mismos ingredientes, pero preparados a partir de una mezcla de los ingredientes que no se han sometido a extrusión por termofusión.

No se esperaba el hecho de que los comprimidos preparados a partir de una composición extruida por termofusión exhibieran propiedades mecánicas excelentes, ya que trabajos previos que usaban diferentes polímeros de extrusión por termofusión apuntan a una disminución de la resistencia mecánica del producto extruido por termofusión en polvo que puede afectar negativamente a su posterior procesamiento en la forma de dosificación final. En particular, el trabajo de Iyer et al. (The Impact of Hot Melt Extrusion and Spray Drying on Mechanical Properties and Tableting Indices of Materials Used in Pharmaceutical Development Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 102, 3604-3613 (2013)) sobre el acetato-succinato de hipromelosa (HPMCAS) y copovidona, concluyó que la extrusión por termofusión puede afectar a la reelaboración al reducir la deformación de los materiales y al aumentar la densidad debido al calentamiento y la tensión por cizallamiento en una extrusora de tornillo, lo que da como resultado una disminución de la resistencia a la tracción. Además, el trabajo de Grymonpré et al. (The impact of hot-melt extrusion on the tableting behaviour of polyvinyl alcohol, International Journal of Pharmaceutics Volumen 498, Puntos 1-2, 10 de febrero de 2016, Páginas 254-2621) apunta al hecho de que la disminución de la resistencia mecánica de los comprimidos preparados a partir de polvo extruido por termofusión se debe al mayor contenido amorfo en la formulación (como resultado de la extrusión por termofusión), lo que reduce la fuerza de unión y aumenta la deformación elástica y la recuperación elástica del comprimido. Por lo tanto, se esperaban resistencias a la tracción más bajas a partir de un efecto combinado de menos superficies de unión entre partículas (debido a una mayor recuperación elástica) y fuerzas de unión más débiles por unidad de superficie de unión (entre partículas que consisten en contenido amorfo).

Las composiciones de la presente invención pueden comprender una capa de revestimiento, por ejemplo, para mejorar la captación por vía oral de las formas de dosificación unitaria por parte de los pacientes. Los agentes de revestimiento, así como los procedimientos para la introducción de una capa de revestimiento, son bien conocidos por el experto en la materia.

Ejemplos

Ejemplo 1. Pellas de liberación sostenida preparadas mediante extrusión por termofusión

Este ejemplo muestra la preparación de pellas según la presente invención que contienen bromuro de piridostigmina como ingrediente activo. Las pellas también contienen un copolímero que comprende poli(acetato de vinilo) y polivinilpirrolidona en una proporción de 3:1 a 5:1 (Kollidon® SR) y celulosa microcristalina (Avicel pH 102) como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Composición de las pellas

Componente	Porcentaje en peso (% p/p)
Bromuro de piridostigmina	25
Kollidon SR	60
Avicel pH 102	15
Total	100

Para la preparación de las pellas se aplicaron los siguientes pasos:

a) Los componentes se mezclaron en un mezclador Turbula para dar una mezcla homogénea.

5 b) La mezcla se alimentó a una extrusora vertical de mesa de un solo tornillo (Modelo RCP-0250 Microtruder, Randcastle Extrusion Systems, Cedar Grove, NJ, EE. UU. de A.).

d) El producto en forma de barra extruido por termofusión se hizo pasar a continuación a través de una peletizadora con paletas giratorias (Micropelletizer, Randcastle Extrusion Systems, Cedar Grove, NJ, EE. UU. de A.) Randcastle) para obtener las pellas extruidas por termofusión.

10 Condiciones de extrusión:

Temperatura de las zonas del cilindro de la extrusora:

Zona 1 120°C, Zona 2 135°C, Zona 3 135°C, Zona 4 135°C

Velocidad de rotación del tornillo: 60 rpm

15 Ejemplo 2. Comprimidos de liberación sostenida preparados mediante compresión directa de polvo extruido termofundido

Este ejemplo muestra las características de preparación y liberación de comprimidos de bromuro de piridostigmina de liberación sostenida preparados mediante compresión directa de la composición del Ejemplo 1.

20 Las pellas extruidas por termofusión del Ejemplo 1 se convirtieron en forma de polvo después de la molienda con un molino cortador. El polvo tenía un buen comportamiento reológico y buenas propiedades de formación de comprimidos y se produjeron comprimidos usando la máquina automática de formación de comprimidos Erweka-Korsch con buena calidad y buena resistencia mecánica sin usar adyuvantes de formación de comprimidos (excepto lubricantes).

Máquina de formación de comprimidos: Erweka-Korsch

Boquilla y troqueles: 12 mm

Presión de compresión para la formación de comprimidos: 103,4 bar (1500 psi)

25 Peso del comprimido 720 mg

La Tabla 2 muestra la cantidad de bromuro de piridostigmina (PB) liberada de los comprimidos de la invención en comparación con la liberación correspondiente de comprimidos Mestinon® Timespan (producto de referencia) a pH 1,2. El valor f₂ en la Tabla 2 es el factor de similitud. Un valor de f₂ entre 50 y 100 indica similitud entre dos perfiles de disolución. La representación gráfica de los resultados de la Tabla 2 se muestra en la Figura 2.

30 Tabla 2: Liberación comparativa a pH 1,2

Tiempo (min)	% PB liberado		f ₂
	Producto de la invención	Producto de referencia	
20	29,9	25,8	68,9
40	40,2	38,5	74,3
60	46,7	44,1	75,2
80	52,5	53,4	77,7
100	57,3	59,2	78,6
120	62,1	64,3	78,9

Tiempo (min)	% PB liberado		f ₂
	Producto de la invención	Producto de referencia	
140	63,9	72,9	68,9
160	67,3	75,4	65,6
180	71,7	79,5	63,9

La Tabla 3 y la Figura 3 muestran la liberación comparativa a pH 4,5.

Tabla 3: Liberación comparativa a pH 4.5

Tiempo (min)	% PB liberado		f ₂
	Producto de la invención	Producto de referencia	
20	26,82	24,65	81,09
40	40,02	33,62	65,58
60	49,01	40,77	60,27
80	55,44	47,39	58,53
100	61,16	51,22	56,21
120	66,7	57,06	55,07
140	71,33	60,28	53,67
160	72,85	65,24	53,91
180	74,83	68,55	54,43

5 La Tabla 4 y la Figura 4 muestran la liberación comparativa a pH 6,8.

Tabla 4: Liberación comparativa a pH 6.8

Tiempo (min)	% PB liberado		f ₂
	Producto de la invención	Producto de referencia	
20	29,7	27,32	79,43
40	40,04	35,69	71,94
60	47,42	41,86	67,77
80	54,79	48,21	64,75
100	57,75	53,91	65,63
120	62,45	58,88	66,41
140	67,34	62,19	66,03
160	68,98	67,99	67,35
180	71,38	71,3	68,56

La Tabla 5 y la Figura 5 muestran la liberación comparativa a pH 7,4.

Tabla 5: Liberación comparativa a pH 7.4

Tiempo (min)	% PB liberado		f ₂
	Producto de la invención	Producto de referencia	
20	27,49	20,99	59,09
40	36,98	31,61	60,92
60	42,7	37,04	61,27
80	47,47	42,14	61,74
100	51,53	51,49	64,09
120	55,22	55,31	65,99
140	57,96	58,37	67,57
160	59,49	63,81	67,58
180	63,64	68,56	67,26

Los resultados anteriores muestran que los comprimidos de la invención exhiben un perfil de disolución similar al de los comprimidos Mestinon® Timespan en un amplio intervalo de pH.

5 Ejemplo 3. Captación de humedad

Este ejemplo muestra el impacto del procedimiento de extrusión por termofusión sobre la captación de humedad de comprimidos que comprenden la composición de la presente invención.

Se probó la captación de humedad de los siguientes comprimidos:

- 10 1. Comprimidos de Kollidon® SR HME: Estos comprimidos consisten en un copolímero extruido por termofusión (HME) que comprende poli(acetato de vinilo) y polivinilpirrolidona en una proporción de 3:1 a 5:1 (Kollidon® RS). Estos comprimidos no contienen ingrediente activo ni otros excipientes.
2. Comprimidos de Kollidon® RS sin procesar: Estos comprimidos consisten en un copolímero que comprende poli(acetato de vinilo) y polivinilpirrolidona en una proporción de 3:1 a 5:1 (Kollidon® SR) que no ha sido sometido a extrusión por termofusión. Estos comprimidos no contienen ingrediente activo ni otros excipientes.
- 15 3. Comprimidos de polvo HME (comprimidos de la invención): Estos comprimidos contienen un 25% p/p de bromuro de piridostigmina, un 60% p/p de copolímero que comprende poli(acetato de vinilo) y polivinilpirrolidona en una proporción de 3:1 a 5:1 (Kollidon® SR) y 15% p/p de celulosa microcristalina.
- 20 4. Comprimidos de polvo comprimido de mezclas físicas: Estos comprimidos contienen un 25% p/p de bromuro de piridostigmina, un 60% p/p de copolímero que comprende poli(acetato de vinilo) y polivinilpirrolidona en una proporción de 3:1 a 5:1 (Kollidon® SR) y un 15% p/p de celulosa microcristalina.

El contenido de humedad (CH) de los comprimidos se estimó a partir del incremento de peso (%CH en base seca) almacenando los comprimidos al 40% y 60% de humedad relativa (HR) dentro de una cámara de control de humedad (Termaks, Noruega, generación de humedad por ultrasonidos). Se utilizó un grupo diferente de comprimidos para cada una de las dos HR estudiadas. Antes de la prueba, los comprimidos se mantuvieron durante aproximadamente una semana en un desecador que contenía gel de sílice (correspondiente a 20-23% de HR) hasta peso constante, antes de transferirlos a ambientes con HR incrementada.

El contenido de humedad se calculó como porcentaje a partir de la expresión

$$100 \times (\text{Peso a una HR específica} - \text{Peso de la muestra seca}) / \text{Peso de la muestra seca}$$

Los resultados de las pruebas de captación de humedad (valores medios $\pm$ desviación estándar) se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

Humedad relativa	Comprimidos de Kollidon SR HME	Comprimidos de Kollidon SR sin procesar	Comprimidos de polvo HME comprimido	Comprimidos de polvo comprimido de mezclas físicas
	CH%			
HR=40%	2,36 ± 0,4	2,33 ± 0,06	2,24±0,03	3,67±0,20
HR=60%	4,86 ± 0,5	4,07 ± 0,10	5,78±0,12	6,63±0,16

Los resultados muestran que a niveles de HR examinados tanto bajos como altos, el contenido de humedad (%CH) de los comprimidos de polvo HME comprimidos (comprimidos de la invención) era menor que el de los comprimidos preparados a partir de mezclas físicas de polvos sin procesar con la misma composición (2,24% en comparación con 3,67% en el nivel de HR baja y 5,78 en comparación con 6,63% en el nivel de HR alta). En la Tabla 2 también se observa que el tratamiento de extrusión por termofusión no supuso ninguna diferencia en el %CH del polímero Kollidon SR (las dos primeras columnas de la Tabla 2). Por lo tanto, el %CH más bajo de los comprimidos de la invención en comparación con los comprimidos preparados a partir de mezclas físicas debería deberse a la menor captación de vapor de agua por parte del ingrediente activo en el comprimido. Esto significa que los comprimidos de la invención brindan una mejor protección del ingrediente activo frente a la humedad ambiental que el comprimido de mezcla física.

Ejemplo 4. Captación de humedad

Este ejemplo muestra una comparación de la captación de humedad entre las comprimidos de la invención y comprimidos Mestinin® Timespan.

El contenido de humedad se midió a dos humedades relativas 40% y 60% a 20-22°C.

Muestras pesadas con precisión de aproximadamente 1 gramo en discos de plástico, es decir, comprimidos del Ejemplo 2 (comprimidos de la invención) y comprimidos Mestinin® Timespan se colocaron en un desecador que contenía pentóxido de fósforo durante una semana hasta peso constante. A continuación, las muestras se transfirieron a una cámara de humedad (Termaks, Noruega, generación de humedad por ultrasonidos) ajustada al 40% y 20°C y se registró la pérdida de peso después de 2 días de equilibrado. Posteriormente, la cámara se ajustó a 60% de HR y 20°C y se registró la pérdida de peso después del equilibrado durante 2 días. El contenido de humedad se calculó de la misma manera que en el Ejemplo 3.

Los resultados de estas pruebas se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

Humedad relativa	Comprimidos de la invención		Comprimidos Mestinin® Timespan	
%CH				
	Media (n=3)	DESVEST	Media (n=3)	DESVEST
HR=40%	2.24	0.03	2.66	0.26
HR=60%	6.72	0.04	6.86	0.20

Los resultados muestran que la absorción de humedad de los comprimidos de la invención es menor que la absorción de humedad de los comprimidos Mestinin® Timespan disponibles comercialmente.

Ejemplo 5. Propiedades físicas de los comprimidos

Este ejemplo muestra las propiedades físicas de los comprimidos de bromuro de piridostigmina elaborados a partir de polvo extruido por termofusión (comprimidos HME) o a partir de polvo que contiene los mismos ingredientes que no han sido sometidos a extrusión por termofusión (comprimidos de mezclas físicas).

La composición de los comprimidos que comprenden bromuro de piridostigmina, poli(acetato de vinilo) y polivinilpirrolidona en una proporción de 3:1 a 5:1 (Kollidon® SR) y celulosa microcristalina (Avicel pH 102) se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8

Componente	Porcentaje en peso (% p/p)
Bromuro de piridostigmina	25
Kollidon SR	60
Avicel pH 102	15
Total	100

- 5 Las propiedades mecánicas de las matrices se determinaron después de la medición de sus dimensiones mediante el registro de los perfiles de carga-deformación diametralmente hasta la rotura. Se usó la máquina de ensayo CT-5 (Engineering System, Nottingham, Reino Unido), equipada con una celda de carga de 500 kg.

La resistencia a la tracción (T) que se usa para normalizar la carga de rotura para tener en cuenta cualquier diferencia en las dimensiones del comprimido se calculó a partir de la ecuación (Fell y Newton 1971):

$$T = 2F\pi/\Phi t$$

donde F es la carga de rotura, Φ el diámetro compacto y t su espesor.

- 10 La Tabla 9 muestra las dimensiones físicas (diámetro y grosor), el peso y las propiedades mecánicas de los comprimidos.

Tabla 9

Tipo comprimido	de	Diámetro/grosor (mm)	Peso del comprimido (mg)	Carga de rotura (Kg)	Resistencia a la tracción (MPa)
Comprimidos HME	de	13/4,60	717	36,4 (1,0)	3,92 (0,11)
Comprimidos mezclas físicas	de	13/4,90	746	27,2 (1,8)	2,66 (0,17)

- 15 Los resultados de la Tabla 9 muestran que el polvo extruido por termofusión produce comprimidos más resistentes que el polvo que contiene los mismos ingredientes que, sin embargo, no han sido sometidos a extrusión por termofusión.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de piridostigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un diluyente y un copolímero que comprende poli(acetato de vinilo) y polivinilpirrolidona en una proporción de 3:1 a 5:1, donde la composición se produce mediante extrusión por termofusión.
2. Una composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 1, donde la sal farmacéuticamente aceptable de piridostigmina es bromuro de piridostigmina.
- 10 3. Una composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 1 o 2, donde el diluyente se selecciona de celulosa microcristalina, lactosa, sales de fosfato de calcio, coloides hidrófilos, polisacáridos, o mezclas de los mismos.
4. Una composición farmacéutica de liberación sostenida según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el diluyente es celulosa microcristalina.
5. Una composición farmacéutica de liberación sostenida según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la concentración de copolímero en la composición es del 50% p/p al 70% p/p.
- 15 6. Una composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 5, donde la concentración de copolímero en la composición es del 60% p/p al 65% p/p.
7. Una composición farmacéutica de liberación sostenida según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la concentración de diluyente en la composición es del 5% p/p al 25% p/p.
- 20 8. Una composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 7, donde la concentración de diluyente en la composición es del 10% p/p al 15% p/p.
9. Una composición farmacéutica de liberación sostenida según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la concentración de piridostigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la composición es del 5% p/p al 45% p/p.
- 25 10. Una composición farmacéutica de liberación sostenida según la reivindicación 9, donde la concentración de piridostigmina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la composición es del 15% p/p al 35% p/p.
11. Una composición farmacéutica de liberación sostenida según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición comprende además un plastificante, un agente mejorador del sabor, un bioadhesivo o una sustancia porógena.
- 30 12. Una forma de dosificación unitaria que comprende la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
13. Una forma de dosificación unitaria según la reivindicación 10, en donde la forma de dosificación se selecciona de un comprimido o una cápsula.
14. Una forma de dosificación unitaria según la reivindicación 12 o 13, donde la forma de dosificación es un comprimido.

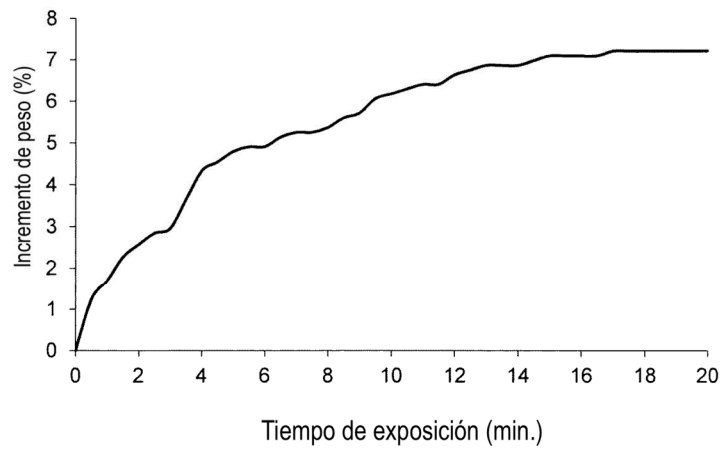


Figura 1

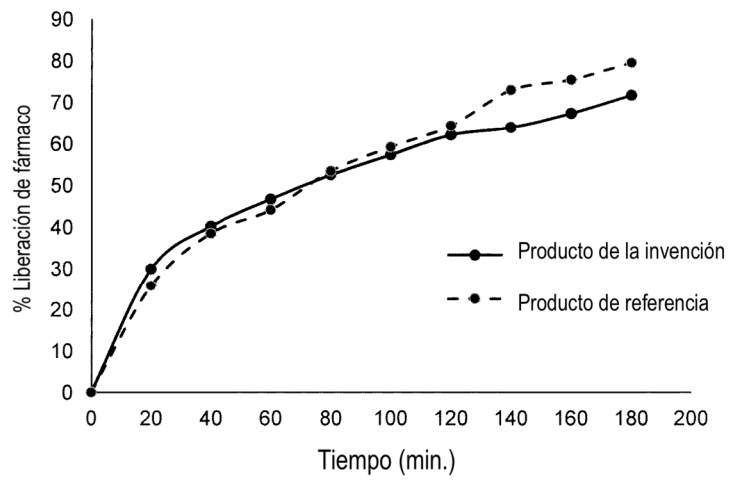


Figura 2

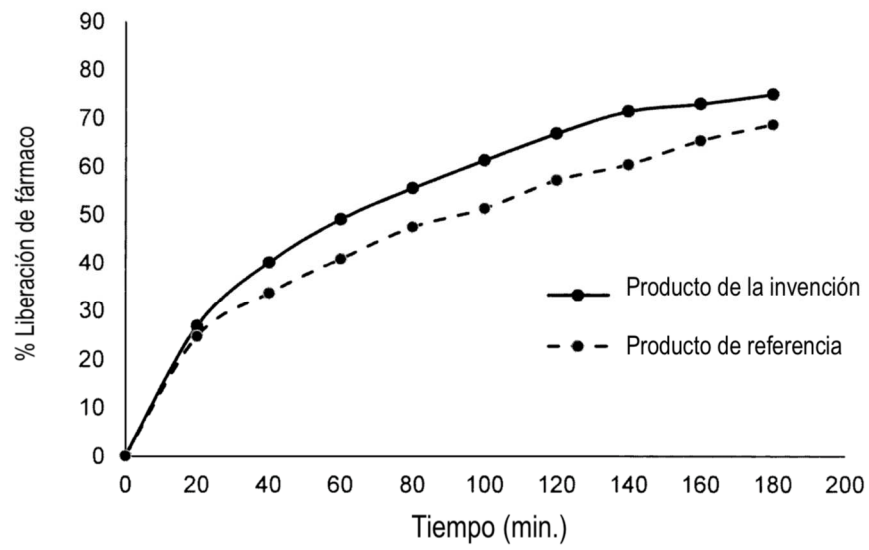


Figura 3

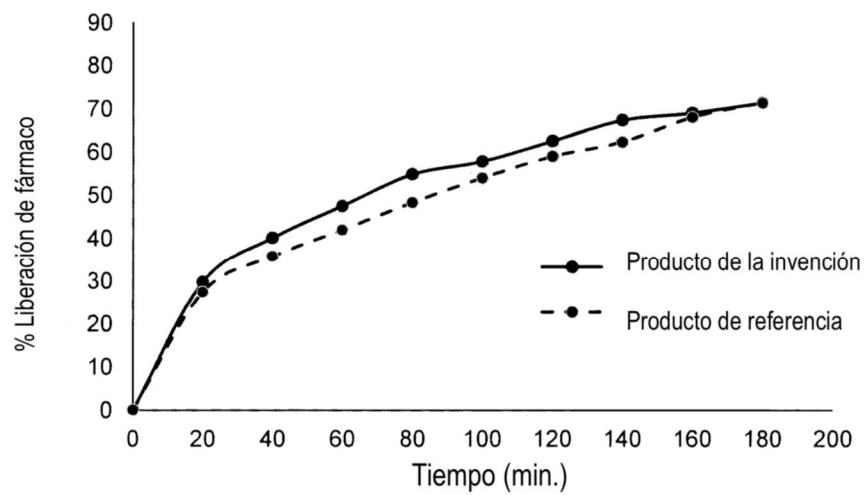


Figura 4

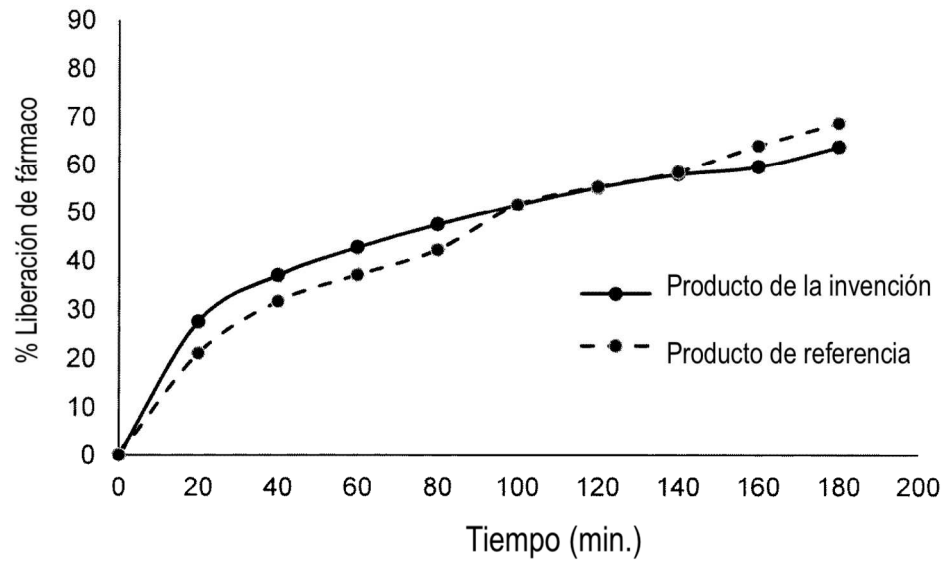


Figura 5