



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 322 777**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4433 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06754265 .4**
96 Fecha de presentación : **09.06.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1896021**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.03.2008**

54 Título: **Preparación farmacéutica sólida que contienen (R)-(-)-2-[5-(4-flúorfenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano.**

30 Prioridad: **21.06.2005 EP 05013293**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.06.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.06.2009

73 Titular/es: **Merck Patent GmbH**
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es: **Kunath, Klaus;**
Heil, Kirstin y
Rupp, Roland

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

Preparación farmacéutica sólida que contiene (R)-(-)-2-[5-(4-flúorfenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano.

5 La presente invención se refiere a una preparación farmacéutica sólida que contiene (R)-(-)-2-[5-(4-flúorfenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano como principio activo así como a la obtención de la preparación farmacéutica sólida.

10 El (R)-(-)-2-[5-(4-flúorfenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano es el primer representante de una nueva clase de neurolépticos atípicos, que conducen combinados tanto a un bloqueo selectivo de los receptores D₂ de la dopamina (antagonistas D₂) así como, también, a la estimulación selectiva de los receptores 5-HT_{1A} de la serotonina (agonista 5-HT_{1A}). En base al nuevo principio activo puede emplearse el (R)-(-)-2-[5-(4-flúorfenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano para el tratamiento de la esquizofrenia y para el tratamiento de la disquinesia/psicosis en la enfermedad de Parkinson. El (R)-(-)-2-[5-(4-flúorfenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano debe ser desarrollado clínicamente para el tratamiento de la disquinesia en la enfermedad de Parkinson.

15 El desarrollo clínico y la subsiguiente comercialización de este principio activo requieren una preparación farmacéutica fácilmente administrable, de manera preferente en estado sólido, administrable por vía oral. La preparación farmacéutica no debe contener productos auxiliares que sean cuestionables desde el punto de vista toxicológico, debe garantizar una buena liberación del principio activo y debe ser estable al almacenamiento durante un tiempo prolongado, incluso a temperatura elevada y a elevada humedad del aire.

20 Se ha llevado a cabo un gran número de ensayos con el fin de proporcionar una preparación farmacéutica sólida, que corresponda a estas exigencias. Sin embargo, los ensayos no produjeron ninguna preparación farmacéutica sólida que correspondiese a estas exigencias, de manera especial se produjo de manera repetida una estabilidad insuficiente del principio activo constituido por el (R)-(-)-2-[5-(4-flúorfenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano.

La publicación WO 01/68063 divulga diversas preparaciones farmacéuticas del (R)-(-)-2-[5-(4-flúorfenil)-3-piridilmetilaminometil]cromano.

30 La publicación EP-A-1192942 divulga composiciones farmacéuticas a base de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución y de alcoholes sacáricos.

35 La tarea de la invención consistía en proporcionar una formulación sólida, para la administración por vía oral para el (R)-(-)-2-[5-(4-flúorfenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano, que correspondiese a las exigencias que han sido citadas precedentemente. La preparación debería garantizar, de manera especial, una liberación del principio activo correspondiente a las exigencias, no debería contener productos activos cuestionables desde el punto de vista toxicológico, y debería ser estable durante un tiempo prolongado en zonas climatológicas I-IV, es decir incluso bajo elevada temperatura y bajo elevada humedad del aire.

40 De manera sorprendente, pudo ponerse a disposición una preparación que corresponde a estas exigencias, cuando ésta contenga, además del principio activo, uno o varios alcoholes sacáricos como material o como materiales de carga. El objeto de la presente invención consiste, por lo tanto, en una preparación farmacéutica que contiene (R)-(-)-2-[5-(4-flúorfenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano como principio activo y, al menos, un alcohol sacárico como material de carga.

45 El (R)-(-)-2-[5-(4-flúorfenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano puede estar contenido en la preparación farmacéutica en forma de base libre o en forma de una de sus sales de adición de ácido tal como, por ejemplo, en forma de hidrobromuro, de hidrocloreuro, de dihidrocloreuro, de acetato, de aspartato, de benzoato, de citrato, de fumarato, de glutamato, de maleato, de metanosulfonato o de tartrato. De manera preferente, el (R)-(-)-2-[5-(4-flúorfenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano está contenido en forma de sal de adición de ácido, de manera especialmente preferente está contenido en forma de sal de hidrocloreuro.

50 La preparación farmacéutica sólida, de conformidad con la invención, contiene uno o varios alcoholes sacáricos. Se entenderá por alcoholes sacáricos aquellos monosacáridos, cuyo grupo carbonilo reactivo esté reducido para dar un grupo alcohólico, tales como, por ejemplo, las hexitas o las pentitas. De manera preferente, la preparación sólida de conformidad con la invención contiene hexitas a manera de alcohol o de alcoholes sacáricos, tales como el manitol, el sorbitol, el dulcitol, el xilitol o el ribitol. De manera especialmente preferente, están contenidos el manitol y/o el sorbitol, de manera muy especialmente preferente está contenido el manitol.

60 El o los alcoholes sacáricos pueden ser empleados en todas sus modificaciones, en las cuales se presenten. Cuando se utilice por ejemplo el manitol como alcohol sacárico, éste podrá estar presente en forma de una o de varias de sus formas poliformas, por ejemplo en la modificación α , β , γ o δ . De manera preferente, se emplea el manitol en forma de su modificación β y/o δ , de manera especialmente preferente se emplea en forma de su modificación δ , es decir como δ -manitol. Es especialmente preferente el empleo del δ -manitol cuando la preparación sea combinada con agua durante su obtención, como ocurre, por ejemplo, en el caso de la granulación por vía húmeda. En este caso, se transforma una parte del δ -manitol en β -manitol, y por medio de esta transformación se mejoran las propiedades de entabletado.

Como consecuencia de su obtención, por medio de la reducción de monosacáridos, los alcoholes sacáricos pueden contener todavía, como consecuencia de una conversión incompleta de los grupos carbonilo, pequeñas proporciones de azúcares, que pueden actuar como reductores. De manera preferente, la preparación de conformidad con la invención contiene, por lo tanto, alcoholes sacáricos en una calidad que contenga una proporción tan baja como sea posible en tales azúcares no transformados o transformados de manera incompleta. Así pues, es preferente que la preparación, de conformidad con la invención, contenga uno o varios alcoholes sacáricos, que contengan una proporción menor de un 0,2% en peso, de manera especialmente preferente menor que un 0,05% en peso de azúcares reductores.

La preparación farmacéutica sólida puede presentarse en forma de polvo, de granulado, de pellets, de cápsulas o de tabletas. Mientras que las cápsulas y las tabletas están disponibles como dosis individuales claramente definidas, respectivamente para la toma de cantidades predeterminadas de principio activo, la cantidad necesaria en cada caso de principio activo puede adaptarse de manera sencilla por medio de los polvos, de los pellets y de los granulados. Los granulados son agregados granulares esparcibles de polvos que pueden ser preparados por medio de una granulación. Los pellets son formas medicamentosas en forma de pequeñas esferas sólidas, tales como, por ejemplo, granos de granulados o microtabletas, con un intervalo muy estrecho del tamaño de grano. Los granulados y los pellets representan una forma medicamentosa propia pero, sin embargo, pueden servir también como producto intermedio para la obtención de tabletas. Cuando deban ser administradas cantidades de principio activo determinadas de antemano por medio de los polvos, de los granulados o de los pellets, éstos pueden ser preparados también en forma de polvos/granulados subdivididos o envasados en cápsulas para asegurar una exactitud suficiente de la dosificación. De manera preferente, la preparación farmacéutica, de conformidad con la invención, se presenta en forma de granulado, de cápsula o de tableta, de manera especialmente preferente se presenta en forma de cápsula o de tableta, de manera muy especialmente preferente se presenta en forma de tableta.

De conformidad con la forma medicamentosa, la preparación sólida, de conformidad con la invención, puede contener diversos productos auxiliares tales como, por ejemplo, agentes aglutinantes, materiales de carga adicionales, agentes para la desintegración, agentes reguladores de la fluencia o agentes lubricantes.

Los agentes aglutinantes son empleados, de manera especial, como productos auxiliares para la obtención de granulados y para la obtención de cápsulas y de tabletas preparadas a partir de los granulados y son responsables, entre otras cosas, de la cohesión de las partículas de polvo en el grano del granulado. Los agentes aglutinantes que pueden ser empleados son, por ejemplo, los polímeros tales como, por ejemplo, la polivinilpirrolidona o el acetato de polivinilo, los engrudos de almidón tales como, por ejemplo, el engrudo de almidón de maíz, los derivados de la celulosa tales como, por ejemplo, la hidroxipropilmetilcelulosa o la hidroxipropilcelulosa. De manera preferente, la preparación sólida, de conformidad con la invención, contiene a manera de agentes aglutinantes derivados de la celulosa, entre los cuales es especialmente preferente la hidroxipropilmetilcelulosa. Según el tipo del agente aglutinante, éste puede estar contenido en la preparación sólida, de conformidad con la invención, en una proporción comprendida entre un 0,1 y un 80% en peso. De manera preferente, la preparación sólida, de conformidad con la invención, contiene entre un 1 y un 5% en peso, de manera especialmente preferente entre un 1,5 y un 3% en peso de agente aglutinante.

Los agentes para la desintegración pueden estar contenidos para reducir el tiempo de descomposición de las tabletas de tal manera, que el principio activo sea liberado rápidamente de las tabletas. Ejemplos de agentes para la desintegración, que pueden ser empleados de conformidad con la invención, son la celulosa microcristalina, la polivinilpirrolidona reticulada tal como, por ejemplo, la crospovidona o la carboximetilcelulosa reticulada. De manera especialmente preferente, la preparación sólida, de conformidad con la invención, contiene carboximetilcelulosa, de manera muy especialmente preferente contiene carboximetilcelulosa reticulada, como agente para la desintegración. Según el tipo del agente para la desintegración, éste puede estar contenido en la preparación sólida, de conformidad con la invención, en una proporción en peso comprendida entre un 0,01 y un 20% en peso. De manera preferente, la preparación sólida, de conformidad con la invención, contiene entre un 0,1 y un 5% en peso, de manera especialmente preferente contiene entre un 0,2 y un 2% en peso de agente para la desintegración.

Los agentes para la regulación de la fluencia pueden estar contenidos en los polvos o en los granulados y se mezclan con los mismos con objeto de aumentar su aptitud al esparcimiento. De la misma manera, pueden estar contenidos en las tabletas agentes para la regulación de la fluencia, en tanto en cuanto éstas sean obtenidas por medio del prensado de polvos o de granulados. Así mismo, en este caso, se mezclan con los polvos/granulados con objeto de aumentar su aptitud al esparcimiento, especialmente con el fin de asegurar un relleno uniforme de las matrices como paso previo al prensado para dar las tabletas y, de este modo, para asegurar una elevada exactitud de dosificación. Como agentes para la regulación de la fluencia pueden ser empleados, por ejemplo, el dióxido de silicio altamente dispersado (Aerosil) o los almidones secados. De manera preferente, la preparación sólida, de conformidad con la invención, contiene dióxido de silicio altamente dispersado como agente para la regulación de la fluencia. Los agentes para la regulación de la fluencia están contenidos en la preparación sólida, de conformidad con la invención, de manera preferente en una proporción comprendida entre un 0,1 y un 3% en peso, de manera preferente están contenidos en una proporción comprendida entre un 0,2 y un 2% en peso, de manera especialmente preferente entre un 0,3 y un 1% en peso.

En tanto en cuanto la preparación sólida, de conformidad con la invención, sea una tableta, ésta puede contener, así mismo, agentes lubricantes con el fin de reducir durante el proceso de entabletado el rozamiento de deslizamiento del producto que debe ser entabletado y el punzón de la prensa en la matriz y para evitar un pegado sobre los punzones. Los agentes lubricantes adecuados son las sales de los metales alcalinotérreos de los ácidos grasos tal como, por ejemplo, el estearato de magnesio, los alcoholes grasos superiores o el talco. De manera preferente, la preparación sólida, de

conformidad con la invención, contiene estearato de magnesio como agentes lubricante. Los agentes lubricantes están contenidos en la preparación sólida, de conformidad con la invención, de manera preferente en una proporción comprendida entre un 0,1 y un 5% en peso, de manera preferente están comprendidos entre un 0,5 y un 5% en peso, de manera especialmente preferente están comprendidos entre un 1 y un 3% en peso.

5 Cuando la preparación sólida, de conformidad con la invención, sea una tableta, ésta podrá estar dotada con un recubrimiento. Como recubrimientos son adecuados los polímeros formadores de película tales como, por ejemplo, aquellos del grupo constituido por los derivados de la celulosa, las dextrinas, los almidones, las gomas naturales
10 tales como, por ejemplo, la goma arábica, los xantanos, los alginatos, el alcohol polivinílico, los polimetacrilatos y sus derivados tales como, por ejemplo, la eudragita, que pueden aplicarse sobre la tableta por medio de los diversos procedimientos usuales en farmacia tal como, por ejemplo, el revestimiento con película, en forma de soluciones o de suspensiones. De manera usual, se emplean en este caso soluciones/suspensiones, que contienen, además del polímero formador de película, así mismo otros productos auxiliares tales como hidrofilizantes, plastificantes, tensioactivos, colorantes y pigmentos blancos, tal como por ejemplo el dióxido de titanio.

15 La obtención de la preparación sólida, de conformidad con la invención, puede llevarse a cabo de conformidad con los procedimientos conocidos por el técnico en la materia.

20 La obtención de los polvos puede llevarse a cabo, por ejemplo, combinándose el principio activo con el alcohol sacárico así como, en caso dado, con los otros productos auxiliares tales como los agentes para la regulación de la fluencia y mezclándose a continuación.

La obtención de los granulados se lleva a cabo por medio de la granulación, que puede ser realizada, básicamente, por vía húmeda o por vía seca. En el caso de la granulación por vía húmeda se combina, por ejemplo, una mezcla en
25 polvo que contiene el principio activo junto con el alcohol sacárico así como, en caso dado, otros productos auxiliares adecuados, con un líquido para la granulación, que contenga de manera preferente un agente aglutinante, se transfiere a los agregados de tamaño adecuado (granulados) y, a continuación, se seca. El principio activo puede ser introducido en el granulado también por medio de la suspensión en el líquido para la granulación. La transformación de la mezcla en polvo en los agregados de tamaño adecuado puede llevarse a cabo, por ejemplo, por medio de la denominada
30 granulación por acumulación, por ejemplo en cápsulas para grageas, por medio de la granulación en plato o en el procedimiento de lecho fluidificado, por ejemplo según el procedimiento de Glatt o de Wurster, o por medio de la denominada granulación por desintegración, en la que la mezcla en polvo se humedece en primer lugar y se elabora para dar una masa plásticamente deformable y, a continuación, se transforma, por ejemplo, por medio de la extrusión, a través de un tamiz con un tamaño de malla adecuado, en los agregados de tamaño deseado. En el caso de la granulación por vía seca se prensa la mezcla en polvo, por ejemplo, por medio de la compactación entre dos cilindros de
35 compactación que giran en sentidos opuestos para dar escamas, que a continuación se desmenuzan para dar granulados.

Los pellets pueden ser preparados por medio de granulación y, a continuación, redondeado (esferonizado), por ejemplo por medio de una granulación en plato, o incluso por medio de un prensado de los polvos o de los granulados
40 para dar microtabletas.

La obtención de la preparación, de conformidad con la invención, en forma de tabletas puede llevarse a cabo por medio de un prensado de mezclas en polvo (entabletado directo) o por medio de un prensado de los granulados. En el caso más sencillo del entabletado directo se mezcla el principio activo con el alcohol sacárico (con una calidad para
45 entabletado directo) así como, en caso dado, con otros productos auxiliares y la mezcla en polvo obtenida se prensa directamente para dar la preparación sólida, de conformidad con la invención.

Cuando la preparación, de conformidad con la invención, sea obtenga en forma de una tableta por medio de un prensado de los granulados, podrán emplearse, con esta finalidad, granulados que hayan sido obtenidos por medio de una granulación por vía húmeda o por medio de una granulación por vía seca. De manera ventajosa, los granulados se mezclan además, como paso previo a su prensado, con una denominada fase externa, que contiene un producto auxiliar o una mezcla de varios productos auxiliares, especialmente agentes lubricantes, agentes para la regulación de la fluencia y/o agentes para la desintegración.

55 Cuando la preparación, de conformidad con la invención, sea obtenida en forma de una tableta por medio de un prensado de un granulado, obtenido por medio de una granulación por vía húmeda, y cuando el granulado contenga manitol, a manera de alcohol sacárico, éste será empleado, de manera preferente, en forma de su modificación δ , es decir como d-manitol, puesto que el d-manitol se transforma al menos en parte en β -manitol durante la granulación por vía húmeda. De este modo, se aumenta la superficie, lo cual conduce de manera ventajosa a tabletas de una dureza
60 claramente mayor que en el caso en que se utilice directamente el β -manitol.

De conformidad con una forma preferente de realización de la invención, la preparación sólida es una tableta y contiene desde un 0,1 hasta un 10% en peso de (R)-(-)-2-[5-(4-flúorfenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano, desde un 50 hasta un 99,9% en peso de manitol y desde un 1 hasta un 5% en peso hidroxipropilmetilcelulosa.

65 De conformidad con una forma especialmente ventajosa de realización, la preparación sólida es una tableta y contiene desde un 0,2 hasta un 2% en peso de (R)-(-)-2-[5-(4-flúorfenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano, desde un 90 hasta un 98% en peso de manitol y desde un 1,5 hasta un 3% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa.

El objeto de la presente solicitud de patente consiste, además, en un procedimiento para la obtención de una preparación farmacéutica sólida en forma de una tableta, caracterizado porque esta tableta se obtienen por medio de un entabletado directo o por medio de un prensado de los granulados, que han sido obtenidos por medio de una granulación por vía húmeda o por medio de granulación por vía seca y, a continuación, se dota, en caso dado, con un recubrimiento.

Los ejemplos de realización explican la invención sin que ésta quede limitada por los mismos.

Ejemplo 1

Mezcla en polvo que contiene

1,0 mg de (R)-(-)-2-[5-(4-flúorfenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano,

199 mg de D-manitol.

La obtención de la mezcla en polvo se lleva a cabo por mezcla del principio activo con manitol.

Ejemplo 2

Granulado que contiene

1,0 mg de (R)-(-)-2-[5-(4-flúorfenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano,

214,74 mg de D-manitol,

5,06 mg de hidroxipropilmetilcelulosa.

Los granulados se obtienen por medio de una granulación del principio activo con manitol y solución de HPMC en lecho fluidificado. Con esta finalidad, el principio activo se suspende en la solución de HPMC y se pulveriza superficialmente sobre el manitol.

Ejemplo 3

Tableta (lote 010708) que contiene

1,0 mg de (R)-(-)-2-[5-(4-flúorfenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano,

214,74 mg de D-manitol,

5,06 mg de hidroxipropilmetilcelulosa,

2,30 mg de croscarmelosa sódica,

1,15 mg de dióxido de silicio altamente dispersado,

5,75 mg de estearato de magnesio.

Las tabletas se obtienen por medio de una granulación del principio activo con manitol y solución de HPMC en lecho fluidificado. Con esta finalidad, el principio activo se suspende en la solución de HPMC y se pulveriza superficialmente sobre el manitol. Al granulado se le aportan croscarmelosa, dióxido de silicio y estearato de magnesio, la mezcla obtenida se prensa para dar tabletas.

Las tabletas se cargan en viales de HDPE, se almacenan durante tiempos determinados de antemano bajo condiciones climatológicas definidas y, a continuación, se ensayan en lo que se refiere al contenido en principio activo y a los productos de degradación. Los tiempos de almacenamiento, las condiciones climatológicas y las respectivas cantidades medidas de principio activo así como de productos de degradación se han reunido en la tabla 1.

ES 2 322 777 T3

TABLA 1

Semanas	Clima (°C / % de humedad relativa)	Medio de envasado	Contenido (%)	Suma de todos los productos de degradación (%)
13	25/60	HDPE	99,19	0,10
26	25/60	HDPE	100,17	0,14
13	30/65	HDPE	98,71	0,14
26	30/65	HDPE	98,44	0,22
13	40/75	HDPE	97,88	0,32
26	40/75	HDPE	98,36	0,54

Ejemplo 4

Tableta (lote 9344, entabletado directo) que contiene

1,0 mg de (R)-(-)-2-[5-(4-flúorfenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano,

116,2 mg de manitol,

1 mg de croscarmelosa,

1,8 mg de estearato de magnesio.

Los componentes de la tableta se mezclan entre sí, se prensan para dar tabletas y se envasan en viales. Los viales cerrados se almacenan durante tiempos determinados de antemano bajo condiciones climatológicas definidas y, a continuación, se ensayan con respecto al contenido en principio activo y a los productos de degradación. Los tiempos de almacenamiento, las condiciones climatológicas y las respectivas cantidades medidas de principio activo así como de productos de degradación se han reunido en la tabla 2.

TABLA 2

Semanas	Clima (°C / % de humedad relativa)	Medio de envasado	Contenido (%)	Suma de todos los productos de degradación (%)
22	25/60	Vial	94,3	0,14
22	30/60	Vial	93,8	0,17
22	40/75	Vial	95,3	0,22

ES 2 322 777 T3

Ejemplo 5

Cápsulas (lote 9047) que contiene

0,5 mg de (R)-(-)-2-[5-(4-flúorfenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano,

126,5 mg de manitol,

2,0 mg de hidroxipropilmetilcelulosa,

2,0 mg de estearato de magnesio.

Cápsulas de gelatina dura tamaño 4

El principio activo se granula junto con manitol y con una solución de HPMC. El granulado obtenido se mezcla con estearato de magnesio, se envasa en cápsulas de gelatina dura y se transfiere a viales. Los viales cerrados se almacenan durante tiempos determinados de antemano bajo condiciones climatológicas definidas y, a continuación, se ensayan en lo que se refiere al contenido en principio activo y en productos de degradación. Los tiempos de almacenamiento, las condiciones climatológicas y las respectivas cantidades medidas de principio activo así como de productos de degradación se han reunido en la tabla 3.

TABLA 3

Semanas	Clima (°C / % de humedad relativa)	Medio de envasado	Contenido (%)	Suma de todos los productos de degradación (%)
13	25/60	Vial	97,3	0,08
26	25/60	Vial	95,6	0,34
13	40/75	Vial	96,7	0,20
26	40/75	Vial	95,9	0,95

Ejemplo comparativo 1

Cápsulas de lactosa, lote 9314

Cápsulas, que contienen

0,500 mg de (R)-(-)-2-[5-(4-flúorfenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano,

126,5 mg de lactosa finamente pulverizada,

2,0 mg de hidroxipropilmetilcelulosa,

1,0 mg de estearato de magnesio.

Cápsulas de gelatina dura tamaño 4

El principio activo se granulado, de manera análoga a la del procedimiento, que ha sido descrito en el ejemplo 2, con lactosa con solución de HPMC. El granulado se mezcla con estearato de magnesio a manera de agente lubricante y se envasa en cápsulas vacías de gelatina dura, se almacena bajo condiciones climatológicas definidas y, a continuación, se ensaya en lo que se refiere al contenido en principio activo y en productos de degradación. Los resultados se han reunido en la tabla 4.

ES 2 322 777 T3

TABLA 4

Semanas	Clima (°C / % de humedad relativa)	Medio de envasado	Contenido (%)	Suma de todos los productos de degradación (%)
13	25/60	Vial	101,13	0,43
26	25/60	Vial	101,04	1,29
13	30/60	Vial	100,79	0,97
26	30/60	Vial	99,89	1,93
13	40/75	Vial	96,94	2,37
26	40/75	Vial	98,20	3,60

Ejemplo comparativo 2

Tabletas revestidas con película de CaHPO_4 , lote 8782

Tabletas revestidas con una película, que contienen

1,0 mg de (R)-(-)-2-[5-(4-flúorfenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano,

100,0 mg de hidrógeno fosfato de calcio,

10,0 mg de hidroxipropilcelulosa (de baja substitución),

6,0 mg de almidón previamente engrudado,

1,0 mg de hidroxipropilmetilcelulosa,

49,75 mg de celulosa microcristalina,

1,0 mg de dióxido de silicio altamente dispersado,

3,125 mg de estearato de magnesio,

1,86 mg de hidroxipropilmetilcelulosa,

0,455 mg de Macrogol 400,

1,164 mg de óxido de titanio(IV),

0,233 mg de talco pulverizado de una manera muy fina.

Las tabletas revestidas con una película se preparan por medio de la granulación del principio activo con hidrógeno fosfato de calcio, hidroxipropilcelulosa, almidón previamente engrudado y solución de HPMC. Al granulado se le añaden celulosa microcristalina, dióxido de silicio altamente dispersado y estearato de magnesio y la mezcla obtenida se prensa para dar tabletas, se recubren con una suspensión de dióxido de titanio y de talco en una solución de HPMC/PEG en el dispositivo de revestimiento de tambor y se envasa en viales.

Las tabletas revestidas con una película se ensayan tras almacenamiento durante tiempos de determinados de antemano bajo condiciones climatológicas definidas en lo que se refiere al contenido en principio activo y en productos de degradación. Los tiempos de almacenamiento, las condiciones climatológicas y las respectivas cantidades medidas de principio activo así como de productos de degradación se han reunido en la tabla 5.

TABLA 5

Semanas	Clima (°C / % de humedad relativa)	Medio de envasado	Contenido (%)	Suma de todos los productos de degradación (%)
13	25/60	Vial	105,6	0,43
26	25/60	Vial	103,9	0,80
13	30/60	Vial	105,0	0,43
26	30/60	Vial	104,5	0,86
13	40/75	Vial	105,7	0,55
26	40/75	Vial	101,7	1,37

Ensayos relativos a la estabilidad de las preparaciones

La estabilidad de las preparaciones, de conformidad con la invención, se verifica en estudios de estabilidad. Con esta finalidad, las preparaciones sólidas, obtenidas, son almacenadas a diversas temperaturas, se sacan del almacén al cabo de tiempos determinados y se ensayan con métodos analíticos adecuados. Como condiciones climatológicas se eligen 25°C con una humedad relativa del aire (r.F.) del 60%, 30°C con una r.F. del 60 o del 65% y 40°C con una r.F. del 75%. Mientras que la condición citada en primer lugar corresponde al almacenamiento a la temperatura ambiente en las zonas climatológicas I y II y la condición citada en segundo lugar corresponde al almacenamiento a la temperatura ambiente en las zonas climatológicas III y IV, la condición citada en último lugar es elegida como condición de estrés con el fin de llegar rápidamente a diferencias relativas a la estabilidad con las diversas formulaciones. De manera preponderante, las posibles inestabilidades se expresan en el (R)-(-)-2-[5-(4-flúorfenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano por medio de la formación de productos de degradación.

Métodos analíticos de ensayo

Tras la obtención se verifican la identidad, la pureza y el contenido de la preparación sólida, que contiene (R)-(-)-2-[5-(4-flúorfenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano, por medio de la cromatografía líquida de alto rendimiento con detección por medio de UV, con empleo de una columna RP-18 en el sistema de gradiente a alta presión, así como en el transcurso de los estudios de estabilidad. Como medio de extracción y fase móvil se utilizan mezclas constituidas por acetonitrilo y por tampón de fosfato.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Preparación farmacéutica sólida, que contiene (R)-(-)-2-[5-(4-flúorfenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano en forma de base libre o en forma de una de sus sales de adición de ácido, a manera de principio activo y, al menos, un alcohol sacárico, a manera de material de carga.
2. Preparación farmacéutica sólida según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el (R)-(-)-2-[5-(4-flúorfenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano está contenido en forma de sal de hidrócloruro.
- 10 3. Preparación farmacéutica sólida según la reivindicación 1 y/o 2, **caracterizada** porque como alcohol sacárico está contenido sorbitol y/o manitol.
4. Preparación farmacéutica sólida según la reivindicación 3, **caracterizada** porque está contenido manitol.
- 15 5. Preparación farmacéutica sólida según la reivindicación 4, **caracterizada** porque el manitol está contenido en forma de δ -manitol.
6. Preparación farmacéutica sólida según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** porque el o los alcoholes sacáricos contienen menos de un 0,2% en peso de azúcares reductores.
- 20 7. Preparación farmacéutica sólida según la reivindicación 6, **caracterizada** porque el o los alcoholes sacáricos contienen menos de un 0,05% en peso de azúcares reductores.
8. Preparación farmacéutica sólida según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada** porque ésta se presenta en forma de granulado, de cápsula o de tableta.
- 25 9. Preparación farmacéutica sólida según la reivindicación 8, **caracterizada** porque ésta es una tableta.
10. Preparación farmacéutica sólida según la reivindicación 9 y/o 10, **caracterizada** porque está contenida hidroxipropilmetilcelulosa a manera de agente aglutinante.
- 30 11. Preparación farmacéutica sólida según una o varias de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** porque ésta contiene desde un 0,1 hasta un 10% en peso de (R)-(-)-2-[5-(4-flúorfenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano, desde un 50 hasta un 99,9% en peso de manitol y desde un 1 hasta un 5% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa.
- 35 12. Procedimiento para la obtención de una preparación farmacéutica sólida según una o varias de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado** porque ésta se prepara por medio de un entabletado directo o por medio de un prensado de granulados, que han sido obtenidos por medio de una granulación por vía húmeda o por medio de granulación por vía seca y, a continuación, se dota, en caso dado, con un recubrimiento.
- 40 13. Procedimiento según la reivindicación 12, **caracterizado** porque esta preparación se obtiene por prensado de un granulado, obtenido por medio de una granulación por vía húmeda.