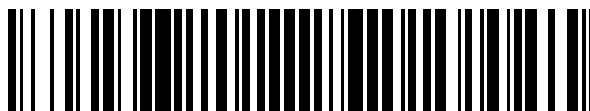


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 279**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/265 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2011** **E 11776201 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2015** **EP 2635263**

54 Título: **Una composición que contiene el 2-metilpropanotioato de S-[2-(((1-(2-etilbutil)ciclohexil)-carbonil]amino)fenilo] y croscarmelosa sódica**

30 Prioridad:

04.11.2010 EP 10190045

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

07.12.2015

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

KRABICHLER, MICHAELA;
MEYER, BERNARD y
WINZENBURG, CARSTEN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 553 279 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

Una composición que contiene el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclohexil]-carbonil)amino]fenilo] y croscarmelosa sódica

La presente invención se refiere a una formulación basada en una matriz higroscópica según la reivindicación 1 y a su utilización para el tratamiento de enfermedades según la reivindicación 4.

Los ingredientes farmacéuticos activos que poseen un grupo funcional éster, amida o tioéster suelen ser sensibles a la humedad y con frecuencia manifiestan incompatibilidad química con un amplio abanico de excipientes farmacéuticos empleados habitualmente, por lo cual no pueden tomarse en consideración para las estrategias típicas de formulación, como son los sistemas de administración farmacológica de base lípida. La incorporación de la sustancia farmacológica a una matriz polimérica higroscópica puede ser crítica, debido a la estabilidad no solo química, sino también física. La absorción de humedad por los excipientes de las formas sólidas de dosificación puede provocar considerables problemas de estabilidad, cuando el principio farmacéutico activo que contienen es inestable en agua, debido a la presencia de un grupo funcional sensible a la hidrólisis. Aunque los polímeros teóricamente higroscópicos sean capaces de fijar la humedad a la formulación y, de este modo, proteger el ingrediente farmacéutico activo de la hidrólisis, en realidad se necesita una cantidad considerable de polímero para lograrlo, lo cual normalmente conduce al hinchamiento o agrietamiento de la tableta de formulación de liberación inmediata. Por consiguiente, normalmente es imperativo prevenir la absorción de humedad durante el almacenaje por estos dos medios: una formulación apropiada y un envase correcto.

La fabricación de la composición según la presente invención se realiza de modo sorprendente con una mejor fluidez que las composiciones anteriores que contienen un compuesto hidrófobo, inestable en agua, de consistencia cerosa. Por ejemplo, la composición según la presente invención no demuestra tener una fluidez extrema en el embudo.

Se describen una composición farmacéutica, que contiene un compuesto hidrófobo, inestable en el agua, de consistencia cerosa y un desintegrante muy eficaz; una composición farmacéutica, que contiene un compuesto hidrófobo, inestable en el agua, de consistencia cerosa, un desintegrante muy eficaz y por lo menos dos diluyentes, con una densidad aparente inferior a 800 g/l; y un método para tratar o prevenir un trastorno cardiovascular en un mamífero administrando al mamífero que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica proporcionada por la invención.

La invención proporciona una formulación para tratar o prevenir un trastorno cardiovascular. Forma también parte de la invención una composición según la presente invención para el uso en el tratamiento o la prevención de trastornos cardiovasculares. La formulación basada en una matriz higroscópica es útil para estabilizar químicamente un compuesto hidrófobo, sensible a la hidrólisis, de consistencia cerosa, p.ej. un inhibidor de proteína de transferencia del éster de colesterol (inhibidor de la CETP), y para estabilizar las propiedades físicas de una tableta que contenga dicha formulación.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 es una reconstrucción tridimensional (3D) de todas las secciones de rayos X de una tableta producida con arreglo al ejemplo 1.

La figura 2 es una reconstrucción 3D de todas las secciones de rayos X de una tableta de placebo del ejemplo A.

En la figura 3 se ilustra un modelo de difracción de rayos X de material en polvo de la forma cristalina del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclohexil]-carbonil)amino]fenilo], también conocido como forma A.

A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos, que se emplean en la descripción y en las reivindicaciones, tienen los significados que se definen seguidamente:

El término "densidad aparente" indica una medición de la densidad de una sustancia suelta, no compactada, cuyo volumen incluye aire atrapado entre las partículas. La densidad aparente se mide en una probeta graduada con arreglo a la Farmacopea Europea.

El término "diluyente" indica un excipiente, que completa el tamaño de una tableta o cápsula, facilita su producción y es conveniente para el uso del consumidor. Los diluyentes idóneos incluyen p.ej. las cargas de relleno farmacéuticamente aceptables, por ejemplo la celulosa microcristalina (p.ej. Avicel®), crospovidona micronizada, celulosa en polvo, lactosa secada por atomización, lactosa anhidra, lactosa monohidratada, fosfato cálcico dibásico, azúcares, alcoholes de azúcar, almidón de maíz, almidón, almidón pregelatinizado, dióxido de silicio coloidal, polisacáridos y mezclas de los mismos.

El término “hidrófobo” indica insoluble en agua, que no absorbe fácilmente la humedad o que resulta afectado negativamente por el agua; que es incompatible con agua o que tiene poca afinidad con ella. En otras palabras, el fármaco o compuesto hidrófobo no se dispersará espontáneamente en el agua. Hidrófobo significa específicamente $\log P > 3$. El $\log P$ se mide o, en ausencia de datos experimentales, se calcula en forma de $\log P$ con arreglo al modelo desarrollado por Moriguchi (S. Moriguchi, S. Hirono, I. Nakagome, H. Hirano, “Comparison of reliability of $\log P$ values for drugs calculated by several methods”, Chem. Pharm. Bull. 42, 976–978, 1994).

El término “excipiente(s) polimérico(s) higroscópico(s)” significa excipiente(s) polimérico(s), que absorbe(n) humedad, por ejemplo por absorción o adsorción, incluso cuando la humedad relativa es baja, del orden del 50 %, a temperatura ambiente (p.ej. en torno a 25°C). La absorción de humedad se mide p.ej. por sorción dinámica de vapor a temperatura ambiente. Por ejemplo, el carácter higroscópico puede medirse con arreglo al método descrito en la Farmacopea Europea, 6ª edición (2008), capítulo 5.11. La técnica de la sorción dinámica de vapor mide el cambio de peso que se produce variando la concentración de vapor en el entorno del producto. Los “excipientes poliméricos higroscópicos” idóneos son la hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de índice sustitución bajo, hidroxietilmetilcelulosa, carboxipolimetileno, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, acetato de celulosa, polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona reticulada, polivinilpirrolidona reticulada micronizada, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa reticulada, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo, carboximetilalmidón, almidón, almidón pregelatinizado o mezclas de los mismos. En particular, “excipientes poliméricos higroscópicos” indica la hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona reticulada micronizada. Los ejemplos de “polímeros higroscópicos insolubles en agua” a temperatura ambiente (p.ej. en torno a 25°C) incluyen a la hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, carboxipolimetileno, etilcelulosa, acetato de celulosa, polivinilpirrolidona reticulada, polivinilpirrolidona reticulada micronizada, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo y almidón.

El término “desintegrante muy eficaz” indica un desintegrante, que se expande muy rápidamente cuando entra en contacto con el agua. En términos generales, los desintegrantes muy eficaces son agentes de desintegración que pueden utilizarse en una cantidad, que es una fracción de la cantidad empleada de desintegrantes normales, para obtener el mismo efecto. Los ejemplos de desintegrantes muy eficaces incluyen la carboximetilcelulosa sódica reticulada (también conocida como croscarmelosa sódica), almidón-glicolato sódico y polivinilpirrolidona reticulada (también conocida como crospovidona). La croscarmelosa sódica es un producto comercial suministrado por FMC Corp. con el nombre de Ac-Di-Sol® y por Avebe Corp. con el nombre de Primellose®. El almidón-glicolato sódico es un producto comercial suministrado por Penwest Pharmaceuticals Co. con el nombre de Explotab® y por Avebe Corp. con el nombre de Primojel®. La crospovidona es un producto comercial suministrado por BASF Corp. con el nombre de Kollidon® CL y por International Specialty Chemicals Corp. con el nombre de Polyplasdone®. La croscarmelosa es un producto comercial suministrado también por Mingtai Chemical Co. Ltd. con el nombre de DISOLCEL® y por J. Rettenmaier & Söhne GmbH + Co (JRS) con el nombre de Vivasol®. Los desintegrantes muy eficaces más preferidos son la croscarmelosa sódica y la crospovidona.

El término “inestable en agua” indica la presencia de un grupo funcional sensible a la hidrólisis, como pueda ser un éster, amida o tioéster.

El término “consistencia cerosa” significa que la temperatura de transición vítrea (T_g) es inferior a 25°C.

El término “halo” o “halógeno” significa cloro, bromo, yodo o flúor.

“Arilo” significa un resto hidrocarburo aromático monovalente, monocíclico o bicíclico. Más específicamente, el término arilo incluye, pero no se limita a: fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y similares, cada uno de ellos puede estar sustituido o sin sustituir.

“Alquenilo (C_2-C_6)” indica una cadena lineal o ramificada de 2 a 6 átomos de carbono, en particular de 2 a 4 átomos de carbono, que tiene por lo menos un doble enlace. Los ejemplos de alquenilo incluyen al etenilo, propenilo, prop-2-enilo, isopropenilo, n-butenilo, i-butenilo y t-butenilo.

“Alquilo (C_1-C_8)” indica una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, de uno a ocho átomos de carbono, por ejemplo el metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo y heptilo. Es preferido el alquilo (C_1-C_6).

“Haloalquilo (C_1-C_8)” indica un alquilo, recién definido, sustituido por uno o más átomos de halógeno, con preferencia por uno, dos o tres átomos de halógeno. Los haloalquilos (C_1-C_8) más preferidos son el cloro- y el fluor-alquilo (C_1-C_8).

“Aralquilo” indica un resto de la fórmula $-R^{bc}-R^{bd}$, en la que R^{bd} es arilo y R^{bc} es alquilenilo (C_1-C_6), aquí definidos.

“Alcoxi (C₁-C₆)” indica un resto de la fórmula -OR^{ab}, en la que R^{ab} es un resto alquilo (C₁-C₆) aquí definido. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen, pero no se limitan a: metoxi, etoxi, isopropoxi y similares.

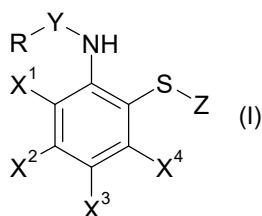
“Cicloalquilo (C₃-C₈)” indica un anillo carbocíclico saturado individual, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

“(Cicloalquil C₃-C₈)-alquilo C₁-C₈” indica un alquilo, ya definido antes, sustituido por un cicloalquilo (C₃-C₈), ya definido antes.

“Acilo” indica un resto de las fórmulas -C(O)-R^{ag}, -C(O)-OR^{ag}, -C(O)-OC(O)R^{ag} o -C(O)-NR^{ag}R^{ah}, en las que R^{ag} es hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) o amino, aquí definidos, y R^{ah} es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), ya definido.

A menos que se indique otra cosa, todos los porcentajes se refieren al peso total de la composición.

Un compuesto hidrófobo, inestable en agua, de consistencia cerosa es un derivado tioéster inhibidor de la CETP, por ejemplo los descritos en el documento EP 1020439 A1. Los compuestos tioéster específicos incluyen p.ej. a aquellos que tienen la fórmula I



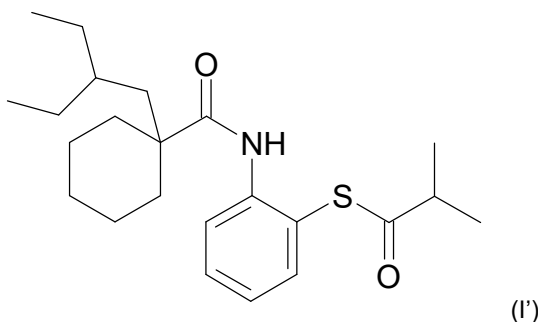
en la que

R es alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, (cicloalquil C₃-C₈)-alquilo C₁-C₈, arilo, aralquilo o un resto heterocíclico de 5 ó 6 eslabones que tiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, X¹, X², X³ y X⁴ son con independencia hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₆, ciano, nitro, acilo o arilo,

Y es -CO- o -SO₂; y

Z es hidrógeno, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈ o (cicloalquil C₃-C₈)-alquilo C₁-C₈.

En la presente invención, el derivado tioéster inhibidor de la CETP es el tio-isobutirato de S-(2-([1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonil]-amino)-fenilo), también conocido como 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenilo], dalcetrapib o un compuesto de fórmula I'



Se ha constatado que el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenilo] es un inhibidor de la actividad de la CETP en humanos (de Grooth y col., Circulation **105**, 2159-2165, 2002) y en conejos (Shinkai y col., J. Med. Chem. **43**, 3566-3572, 2000; Kobayashi y col., Atherosclerosis **162**, 131-135, 2002; y Okamoto y col., Nature **406** (13), 203-207, 2000). Se ha demostrado que el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenilo] aumenta el nivel de colesterol HDL en plasma de los humanos (de Grooth y col., lugar citado) y en los conejos (Shinkai y col., lugar citado; Kobayashi y col., lugar citado; Okamoto y col., lugar citado). Se ha observado además que el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etil-butil)-ciclohexil]-carbonil]amino)fenilo] disminuye el nivel del colesterol LDL en los humanos (de Grooth y col., lugar citado) y en los conejos (Okamoto y col., lugar citado). Además, el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]carbonil]amino)fenilo] inhibe la progresión de la aterosclerosis en los conejos (Okamoto y col., lugar citado). El 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]carbonil]amino)fenilo], así como los métodos de síntesis y de utilización del compuesto, se han descrito en la patente EP-1020439, Shinkai y col., J. Med. Chem. **43**, 3566-3572, 2000, o los documentos WO 2007/051714, WO 2008/074677 o WO 2011/000793.

En el documento WO 2010/066593 A1 se describen tabletas que contienen el calcetrapib.

En una forma preferida de ejecución, el derivado tioéster inhibidor de la CETP (p.ej. el compuesto de las fórmulas I o I') es un sólido en forma cristalina o amorfa, con mayor preferencia en forma cristalina. En una forma especial de ejecución, el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etil-butil)-ciclohexil]-carbonil)amino]fenilo] está en forma cristalina A. La forma A se caracteriza por un modelo de difracción de rayos X del material en polvo, que tiene picos en aprox. 7,9°, 8,5°, 11,7°, 12,7°, 17,1°, 18,0°, 18,5°, 20,2°, 22,1°, 24,7° ± 0,2°, en especial por los picos XRPD observados desde un ángulo de difracción 2-theta de 7,9°, 11,7°, 17,1°, 18,5° (±0,2°).

La composición farmacéutica puede utilizarse para tratar o prevenir un trastorno cardiovascular, que incluye, pero no se limita a: aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia (p.ej., hiperlipidemia), hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia congénita, angina, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión de reperfusión, restenosis angioplásica, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad de la arteria coronaria, hiperlipidoproteinemia, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia en un mamífero, especialmente en el hombre (es decir, en el varón o en la mujer). Por consiguiente se describe un método de tratamiento o profilaxis de un trastorno cardiovascular en un mamífero, dicho método consiste en administrar a un mamífero (con preferencia a un mamífero que lo necesite) una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica. El mamífero es con preferencia un hombre (es decir, un varón o una mujer). El hombre puede ser de cualquier raza (p.ej., caucásica u oriental). El trastorno cardiovascular se elige con preferencia entre el grupo formado por la aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia congénita, angina, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión de reperfusión, restenosis angioplásica, hipertensión, y complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia en un mamífero. Con mayor preferencia, el trastorno cardiovascular se elige entre el grupo formado por la enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad de la arteria coronaria, hipoalfalipoproteinemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aterosclerosis, hipertensión, hipertrigliceridemia, hiperlipidoproteinemia, enfermedad vascular periférica, angina, isquemia e infarto de miocardio.

Se describe también una composición farmacéutica que contiene:

- del 10 % al 69 % en peso, con preferencia del 40 % al 60 % en peso, con mayor preferencia del 48 % al 55 % en peso de un compuesto hidrófobo, inestable en el agua y de consistencia cerosa,
- del 1 % al 10 % en peso, con preferencia del 5 % al 10 % en peso, con mayor preferencia del 4 % al 8 % en peso de un desintegrante muy eficaz y
- del 30 % al 70 % en peso, con preferencia del 30 % al 60 % en peso, con mayor preferencia del 40 % al 50 % en peso de por lo menos dos diluyentes de una densidad aparente inferior a 800 g/l.

El desintegrante muy eficaz es un excipiente polimérico higroscópico. En particular, el excipiente polimérico higroscópico como desintegrante muy eficaz es la croscarmelosa sódica.

Se describe también una composición que contiene:

- a) el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino]fenilo] y
- b) la croscarmelosa sódica.

Se describe también una composición que contiene por lo menos un excipiente polimérico higroscópico adicional.

Se describe también una composición que contiene por lo menos dos excipientes poliméricos higroscópicos.

Se describe también una composición que contiene por lo menos tres excipientes poliméricos higroscópicos, de los cuales dos son diluyentes de una densidad aparente inferior a 800 g/l.

Se describe también una composición farmacéutica que contiene:

- del 10 % al 69 % en peso, con preferencia del 40 % al 60 % en peso, con mayor preferencia del 48 % al 55 % en peso del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino]fenilo];
- del 1 % al 10 % en peso, con preferencia del 5 % al 10 % en peso, con mayor preferencia del 4 % al 8 % en peso de croscarmelosa sódica y
- del 30 % al 90 % en peso, con preferencia del 34 % al 44 % en peso, con mayor preferencia del 40 % al 44 % en peso de excipientes poliméricos higroscópicos;
- dichos excipientes poliméricos higroscópicos se eligen entre la hidroxipropilmetilcelulosa, la celulosa microcristalina y la polivinilpirrolidona reticulada micronizada.

Se describe también una composición que contiene:

- a) del 48 % al 55 % en peso de 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino]fenilo];
- b) del 4 % al 8 % en peso de croscarmelosa sódica;

- c) del 32 % al 41 % en peso de polímero higroscópico insoluble en agua; y
d) del 4 % al 5 % en peso de polímero higroscópico soluble en agua.

Se describe también que los excipientes poliméricos higroscópicos se eligen entre la hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, hidroxietilmetilcelulosa, carboxipolimetileno, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, acetato de celulosa, polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona reticulada, polivinilpirrolidona reticulada micronizada, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa reticulada, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, celulosa en polvo, carboximetil-almidón, almidón y almidón pregelatinizado.

Se describe también que los excipientes poliméricos higroscópicos son la hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona reticulada micronizada.

Se describe también que un proceso de fabricación de la composición que consta de los pasos siguientes:

- a) mezclar y granular el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino]fenilo], crospovidona, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa;
- b) pulverizar hasta el 0,5% en peso de HPMC en agua o en 10%-30% de etanol en peso/70%-90% de agua en peso, sobre los gránulos obtenidos en el paso a);
- c) secar el granulado; y
- d) mezclar la celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal y estearilfumarato sódico con el granulado seco obtenido en el paso c).

Se describe también que el desintegrante muy eficaz y por lo menos uno de los diluyentes, o por lo menos dos diluyentes son excipientes poliméricos higroscópicos. Con mayor preferencia, por lo menos el desintegrante muy eficaz y uno de los diluyentes son excipientes poliméricos higroscópicos.

Se describe también una composición farmacéutica físicamente estable que contiene por lo menos un inhibidor de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP) hidrófobo e inestable en el agua o una combinación de los mismos ocluidos dentro de una tableta de matriz polimérica higroscópica químicamente protectora, que contiene por lo menos un polímero higroscópico, p.ej. la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución (L-HPC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), carboxipolimetileno (Carbomer), metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC), hidroxietilcelulosa (HEC), acetato de celulosa, polivinilpirrolidona (PVP), polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), polivinilpirrolidona reticulada micronizada (crospovidona micronizada), carboximetilcelulosa sódica (croscarmelosa sódica, CMC Na), carboximetilcelulosa cálcica (croscarmelosa cálcica, CMC Ca), carboximetilcelulosa reticulada (CMC reticulada), celulosa microcristalina (MCC), celulosa microcristalina silicificada (MCC silicificada), celulosa en polvo, carboximetil-almidón (almidón-glicolato sódico), almidón (almidón de maíz, almidón de patata, almidón de arroz, almidón de trigo, almidón de tapioca), almidón pregelatinizado o una combinación de los mismos, en una cantidad con preferencia del 40% en peso o más por unidad.

Se describe también una composición farmacéutica físicamente estable que contiene por lo menos el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino]fenilo] o una combinación del mismo ocluidos dentro de una tableta de matriz polimérica higroscópica químicamente protectora, formada por lo menos por un polímero higroscópico, p.ej. la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución (L-HPC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), carboxipolimetileno (Carbomer), metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC), hidroxietilcelulosa (HEC), acetato de celulosa, polivinilpirrolidona (PVP), polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), polivinilpirrolidona reticulada micronizada (crospovidona micronizada), carboximetilcelulosa sódica (croscarmelosa sódica, CMC Na), carboximetilcelulosa cálcica (croscarmelosa cálcica, CMC Ca), carboximetilcelulosa reticulada (CMC reticulada), celulosa microcristalina (MCC), celulosa microcristalina silicificada (MCC silicificada), celulosa en polvo, carboximetil-almidón (almidón-glicolato sódico), almidón (almidón de maíz, almidón de patata, almidón de arroz, almidón de trigo, almidón de tapioca), almidón pregelatinizado o una combinación de los mismos, en una cantidad con preferencia del 40% en peso o más por unidad.

Se describe también una composición farmacéutica físicamente estable, que contiene por lo menos un inhibidor de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP) hidrófobo e inestable en el agua ocluido dentro de una tableta de matriz polimérica higroscópica químicamente protectora, formada por la hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona reticulada micronizada.

Se describe también una composición farmacéutica físicamente estable, que contiene por lo menos el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino]fenilo] ocluido dentro de una tableta de matriz polimérica higroscópica químicamente protectora, formada por la hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona reticulada micronizada.

Se describe también una composición farmacéutica físicamente estable, que contiene por lo menos el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino]fenilo] ocluido dentro de una tableta de matriz

polimérica higroscópica químicamente protectora, formada por la hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona reticulada micronizada, en una cantidad con preferencia del 40% en peso o más por unidad.

- 5 Normalmente, la puesta en contacto de un ingrediente farmacéutico activo sensible a la humedad con una cantidad grande de polímeros higroscópicos, por ejemplo la HPMC, HPC, PVP, crospovidona, CMC, CMC reticulada y MC, se considera crítica para la estabilidad física.

- 10 De modo sorprendente se ha encontrado que en el caso del inhibidor de la CETP hidrófobo y sensible a la hidrólisis se observa un efecto inverso. Es posible estabilizar a ambos, el ingrediente farmacéutico activo y la tableta de liberación inmediata insertando el ingrediente activo dentro de una matriz polimérica higroscópica formada por:

Ingrediente	cantidad relativa del núcleo de la tableta [%]
tioéster inhibidor de la CETP	> 50%
polímero higroscópico insoluble en agua	> 40%
polímero higroscópico soluble en agua	> 4%
otros excipientes	< 6%

- 15 Además se ha encontrado de modo sorprendente que aumentando la cantidad de polímeros higroscópicos desde su intervalo habitual del 10 al 20% en peso hasta más del 30% en peso en presencia de un compuesto hidrófobo no se produce el hinchamiento ni el agrietamiento de la tableta de formulación de liberación inmediata, que sería de esperar. Por lo tanto, el compuesto hidrófobo impide la formación de grietas en la tableta de liberación inmediata cuando más del 30% en peso de la tableta está formado por excipientes poliméricos higroscópicos.

- 20 Se describe también una composición que contiene:

- a) del 48 % al 55 % en peso del derivado tioéster inhibidor de la CETP; y
b) por lo menos un 30% de excipientes poliméricos higroscópicos en peso de la composición, con preferencia del 44 % al 50 % en peso.

- 25 Se describe también una composición que contiene:

- a) del 48 % al 55 % en peso del derivado tioéster inhibidor de la CETP;
b) del 40 % al 45 % en peso de polímero higroscópico insoluble en agua;
c) del 4 % al 5 % en peso de polímero higroscópico soluble en agua.

- 30 Se describe también una composición que contiene:

- del 48 % al 55 % en peso del derivado tioéster inhibidor de la CETP; y
- por lo menos un 30% en peso, con preferencia del 44 % al 50 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona reticulada micronizada.

- Se describe también una composición que contiene:

- 40 a) del 48 % al 55 % en peso del derivado tioéster inhibidor de la CETP;
b) del 4 % al 8 % en peso de croscarmelosa sódica; y
c) del 35 % al 44 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina y crospovidona micronizada.

- Se describe también una composición que contiene:

- 45 a) del 48 % al 55 % en peso del derivado tioéster inhibidor de la CETP;
b) menos del 12% en peso de crospovidona micronizada; y
c) del 35 % al 44 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica.

- 50 Se describe también una composición que contiene:

- a) el derivado tioéster inhibidor de la CETP, más en especial el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino]fenilo];
b) celulosa microcristalina;
c) crospovidona micronizada;
d) hidroxipropilmetilcelulosa; y
e) croscarmelosa sódica.

- La invención proporciona una composición que contiene:

- 60

- a) del 48 % al 55 % en peso del derivado tioéster inhibidor de la CETP, más en especial del 2-etilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)-fenilo];
- b) del 24 % al 26 % en peso de celulosa microcristalina;
- c) del 11 % al 12 % en peso de crospovidona micronizada;
- d) del 4 % al 5 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa;
- e) del 4 % al 6 % en peso de croscarmelosa sódica.

En otra forma de ejecución la invención proporciona una composición que contiene:

- a) del 48 % al 55 % en peso del derivado tioéster inhibidor de la CETP, más en especial del 2-etilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)-fenilo];
- b) del 24 % al 26 % en peso de celulosa microcristalina;
- c) del 11 % al 12 % en peso de crospovidona micronizada;
- d) del 4 % al 5 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa;
- e) del 4 % al 6 % en peso de croscarmelosa sódica;
- f) del 0 al 1 % en peso de estearato magnésico;
- g) del 0 al 1 % en peso de dióxido de silicio coloidal;
- h) del 0 al 1 % en peso de estearilfumarato sódico.

- La composición es una composición farmacéutica en forma de tableta, que contendrá una cantidad predeterminada del tioéster inhibidor de la CETP y estará en especial recubierta para facilitar la ingestión. Los componentes de tipo edulcorantes, saborizantes, conservantes, agentes de suspensión, espesantes y/o emulsionantes pueden estar también presentes en la composición farmacéutica. En una forma especial de ejecución, la composición presente está recubierta con una película, con un recubrimiento basado en el alcohol polivinílico (recubrimiento basado en PVA), en especial con 20 mg o menos de recubrimiento basado en PVA, más en especial con 15 mg de recubrimiento basado en PVA.

- En ciertas formas de ejecución de la presente invención, la composición contiene de 100 mg a 600 mg del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo]. En particular, la composición contiene de 150 mg a 450 mg del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo]. Más en especial, la composición contiene de 250 mg a 350 mg del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo]. De modo muy especial, la composición contiene de 250 mg a 350 mg del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo].

- En otra forma de ejecución de la presente invención, para el uso pediátrico, la composición contiene de 25 mg a 300 mg del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo]. En particular, la composición pediátrica contiene de 75 mg a 150 mg del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo].

- El inhibidor de la CETP puede administrarse al mamífero en cualquier dosis apropiada (p.ej., para alcanzar una cantidad terapéuticamente eficaz). Por ejemplo, una dosis conveniente con una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto I para la administración a un paciente se situará entre aproximadamente 100 mg y 1800 mg al día. Una dosis deseable se sitúa con preferencia entre 300 mg y 900 mg al día. Una dosis preferida es de aprox. 600 mg al día.

- Se describe también un kit que contiene una composición farmacéutica formada por una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado tioéster inhibidor de la CETP y por lo menos un 30% en peso de excipientes poliméricos higroscópicos, porcentaje referido al peso de la composición, la información de prescripción, también conocida como "prospecto", un envase de tipo blíster o un frasco (HDPE o vidrio) y una caja. La información de prescripción incluye con preferencia avisos dirigidos al paciente relativos a la administración del derivado tioéster inhibidor de la CETP (p.ej. el compuesto de fórmula (I')) junto con los alimentos, especialmente para mejorar la biodisponibilidad del derivado tioéster inhibidor de la CETP.

- Se describe también un kit que contiene una composición aquí descrita, la información de prescripción también conocida como "prospecto", un envase de tipo blíster o un frasco (HDPE o vidrio) y una caja. La información de prescripción incluye con preferencia avisos dirigidos al paciente relativos a la administración del derivado tioéster inhibidor de la CETP (p.ej. el compuesto de fórmula (I')) junto con los alimentos, especialmente para mejorar la biodisponibilidad del derivado tioéster inhibidor de la CETP.

- Se describe también un kit que contiene una composición formada por una cantidad terapéuticamente eficaz del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo] y por lo menos un 30% en peso de excipientes poliméricos higroscópicos en peso de la composición, la información de prescripción, un envase de tipo blíster o un frasco y una caja. En una forma de ejecución especial, la invención proporciona el kit aquí descrito, cuya información de prescripción incluye avisos dirigidos al paciente relativos a la administración del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo] junto con los alimentos.

La invención proporciona una tableta que contiene la composición descrita en la reivindicación 1.

La invención proporciona una composición descrita en la reivindicación 4 para el tratamiento o prevención de trastornos cardiovasculares, en particular en la que el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino]fenilo] se administra con una dosis diaria de 100 mg a 1800 mg, en especial de 300 mg a 900 mg, más en especial de 600 mg, más en especial en la que el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino]fenilo] se administra junto con el alimento.

Se describe también un proceso para la fabricación de la composición aquí descrita, que consta de los pasos siguientes:

a) mezclar y granular el compuesto inestable en agua y de consistencia cerosa, la crospovidona micronizada, la celulosa microcristalina, la croscarmelosa sódica y opcionalmente la hidroxipropilmetilcelulosa;
b) pulverizar hasta el 0,5% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa en agua o en 10%-30% de etanol en peso/70%-90% de agua en peso, más en especial en 20% de etanol en peso/ 80% de agua en peso sobre el granulado obtenido en el paso a);
c) secar el granulado; y
d) mezclar la celulosa microcristalina, el dióxido de silicio coloidal y el estearilfumarato sódico con el granulado seco obtenido en el paso c).

Se describe también un proceso de fabricación de la composición aquí descrita, dicho proceso consta de los pasos siguientes:

a) mezclar y granular el compuesto inestable en agua y de consistencia cerosa, la crospovidona micronizada, la manita, la croscarmelosa sódica y la hidroxipropilmetilcelulosa;
b) pulverizar hasta un 0,5% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa en agua o en 10%-30% de etanol en peso/70%-90% de agua en peso, más en particular en 20% de etanol en peso/ 80% de agua en peso sobre el granulado obtenido en el paso a);
c) secar el granulado; y
d) mezclar la celulosa microcristalina, el dióxido de silicio coloidal y el estearilfumarato sódico con el granulado seco obtenido en el paso c).

Se describe también un proceso de fabricación de la composición aquí descrita, dicho proceso consta de los pasos siguientes:

a) mezclar y granular el compuesto inestable en agua y de consistencia cerosa, la crospovidona micronizada, la celulosa microcristalina y la croscarmelosa sódica;
b) pulverizar la hidroxipropilmetilcelulosa en un 10%-30% de etanol en peso/70%-90% de agua en peso, más en especial en un 20% de etanol en peso/ 80% de agua en peso sobre el granulado obtenido en el paso a);
c) secar el granulado; y
d) mezclar la celulosa microcristalina, el dióxido de silicio coloidal y el estearilfumarato sódico con el granulado seco obtenido en el paso c).

Se describe también un proceso de fabricación de la composición aquí descrita, dicho proceso consta de los pasos siguientes:

a) mezclar y granular el compuesto inestable en agua y de consistencia cerosa, la crospovidona micronizada, la celulosa microcristalina, la croscarmelosa sódica y la hidroxipropilmetilcelulosa;
b) pulverizar el líquido de granulación, formado por un 10%-30% de etanol en peso/70%-90% de agua en peso, más en particular por un 20% de etanol en peso/ 80% de agua en peso, sobre el granulado obtenido en el paso a);
c) secar el granulado;
d) mezclar la celulosa microcristalina, el dióxido de silicio coloidal y el estearilfumarato sódico con el granulado seco obtenido en el paso c);
e) prensar las tabletas;
f) precalentar las tabletas con aire que entra a $\leq 60^{\circ}\text{C}$ hasta que la tableta alcance una temperatura aprox. de 43°C ;
g) pulverizar la suspensión de recubrimiento Opadry[®] sobre las tabletas; y
h) secar las tabletas recubiertas con esta película por rotación constante sobre la bandeja perforada de recubrimiento.

Proceso de fabricación

Aquí, el API indica el ingrediente activo, que es un compuesto hidrófobo, inestable en agua y de consistencia cerosa, en particular un derivado tioéster inhibidor de la CETP, más en especial un derivado tioéster inhibidor de la CETP de la fórmula (I) o (I'). En los ejemplos de 1 a 45, el API indica el tioisobutirato de S-(2-([1-(2-etil-butil)-ciclohexanocarbonil]-amino)-fenilo) de la fórmula (I') en forma cristalina. La composición puede fabricarse con

arreglo a cualquiera de los procesos conocidos, que permita mantener el API sustancialmente en forma cristalina (la cantidad de API hidrófobo en forma amorfa no debe superar el 10% en peso). Además, la composición de la presente invención puede fabricarse con arreglo a cualquier proceso conocido, que permita mantener el API sustancialmente en forma cristalina (la cantidad del compuesto hidrófobo, inestable en agua y de consistencia cerosa sustancialmente amorfa no debe superar el 10% en peso).

El proceso de fabricación de una composición farmacéutica puede constar de los pasos siguientes:

- 1) disolver la hidroxipropilmetilcelulosa (0,5% en peso de la hidroxipropilmetilcelulosa total) en un 20% de etanol en peso y un 80% de agua en peso con agitación constante;
- 2) cargar el granulador vertical (mezcladora de alto cizallamiento: p.ej. Diosna[®], con agitador mecánico dispuesto en el fondo) con un compuesto hidrófobo, inestable en el agua y de consistencia cerosa, la crospovidona micronizada, la celulosa microcristalina, la croscarmelosa sódica y el resto de la hidroxipropilmetilcelulosa;
- 3) mezclar los componentes secos del granulado empleando el agitador y la cuchilla;
- 4) humedecer el granulado pulverizando el líquido de granulación con mezclado constante mediante el agitador y la cuchilla;
- 5) amasar el granulado humedecido empleando el agitador y la cuchilla;
- 6) descargar el granulado húmedo, tamizarlo sobre un molino cónico [p.ej. Frewitt[®] (molino tamizador con agitador rotatorio)], equipado con un tamiz cuadrado de 10 mm, y cargarlo en la secado de lecho fluidizado;
- 7) secar el granulado en el secador de lecho fluidizado (p.ej. Glatt[®]) con una temperatura de entrada de aire $\leq 60^{\circ}\text{C}$ hasta alcanzar una LOD (pérdida por secado) final de $\leq 3,5\%$ en peso;
- 8) descargar el granulado seco y molerlo empleando un molino de impacto equipado con un tamiz de perforaciones redondas de 1,5 mm (p.ej. Frewitt[®] (molino de impacto con martillo rotatorio);
- 9) añadir los componentes de la fase externa (p.ej. celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal y estearilfumarato sódico) a través de un tamiz dotado con perforaciones redondas de 1 mm al granulado;
- 10) mezclar todos los componentes en una mezcladora de tipo tolva (p.ej. Tumblemix[®] (mezclado en bombo en mezcladora de tipo tolva));
- 11) comprimir las tabletas en una prensa giratoria con fuerza de comprensión baja (aprox. 6 kN), (p.ej. Korsch[®] (accionada eléctricamente));
- 12) preparar la suspensión de recubrimiento suspendiendo el sistema completo de recubrimiento Opadry[®] en agua con agitación constante;
- 13) cargar las tabletas en la bandeja perforada de recubrimiento;
- 14) precalentar las tabletas con una temperatura de entrada de aire de $\leq 60^{\circ}\text{C}$ hasta que la temperatura de la tableta se sitúe aprox. en 43°C con rotación constante de la bandeja perforada de recubrimiento (p.ej. Glatt[®] (sistema perforado de recubrimiento));
- 15) pulverizar la suspensión de recubrimiento sobre las tabletas con rotación constante de la bandeja perforada de recubrimiento;
- 16) secar las tabletas recubiertas de película con rotación constante la bandeja perforada de recubrir;
- 17) descargar las tabletas recubiertas de una película.

Como alternativa por ejemplo para la composición con hidroxipropilmetilcelulosa 6 cp, el proceso de fabricación de una composición farmacéutica puede constar de los pasos siguientes:

- 1) disolver la hidroxipropilmetilcelulosa en un 20% de etanol en peso y un 80% de agua en peso con agitación constante;
- 2) cargar el granulador vertical (mezcladora de alto cizallamiento: p.ej. Diosna[®], con agitador mecánico dispuesto en el fondo) con un compuesto hidrófobo, inestable en el agua y de consistencia cerosa, la crospovidona micronizada, la celulosa microcristalina y la croscarmelosa sódica;
- 3) mezclar los componentes secos del granulado empleando el agitador y la cuchilla;
- 4) humedecer el granulado pulverizando el líquido de granulación con mezclado constante mediante el agitador y la cuchilla;
- 5) amasar el granulado humedecido empleando el agitador y la cuchilla;
- 6) descargar el granulado húmedo, tamizarlo sobre un molino cónico [p.ej. Frewitt[®] (molino tamizador con agitador rotatorio)], equipado con un tamiz cuadrado de 10 mm, y cargarlo en la secado de lecho fluidizado;
- 7) secar el granulado en el secador de lecho fluidizado (p.ej. Glatt[®]) con una temperatura de entrada de aire $\leq 60^{\circ}\text{C}$ hasta alcanzar una LOD (pérdida por secado) final de $\leq 3,5\%$ en peso;
- 8) descargar el granulado seco y molerlo empleando un molino de impacto equipado con un tamiz de perforaciones redondas de 1,5 mm (p.ej. Frewitt[®] (molino de impacto con martillo rotatorio);
- 9) añadir los componentes de la fase externa (p.ej. celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal y estearilfumarato sódico) a través de un tamiz dotado con perforaciones redondas de 1 mm al granulado;
- 10) mezclar todos los componentes en una mezcladora de tipo tolva (p.ej. Tumblemix[®] (mezclado en bombo en mezcladora de tipo tolva));

11) comprimir las tabletas en una prensa giratoria con fuerza de compresión baja (aprox. 6 kN), (p.ej. Korsch® (accionada eléctricamente));

12) preparar la suspensión de recubrimiento suspendiendo el sistema completo de recubrimiento Opadry® en agua con agitación constante;

5 13) cargar las tabletas en la bandeja perforada de recubrimiento;

14) precalentar las tabletas con una temperatura de entrada de aire de ≤60°C hasta que la temperatura de la tableta se sitúe aprox. en 43°C con rotación constante de la bandeja perforada de recubrimiento (p.ej. Glatt® (sistema perforado de recubrimiento));

10 15) pulverizar la suspensión de recubrimiento sobre las tabletas con rotación constante de la bandeja perforada de recubrimiento;

16) secar las tabletas recubiertas de película con rotación constante la bandeja perforada de recubrir;

17) descargar las tabletas recubiertas de una película.

15 Otras características y formas de ejecución de la invención resultarán manifiestas en los ejemplos que siguen, que se facilitan para ilustrar la invención y no para limitar el alcance pretendido de la misma.

Las composiciones de los ejemplos de 1 a 42 y del placebo del ejemplo A se fabrican con arreglo a los procesos generales mencionados antes, en los que el API se sustituye por manita en el ejemplo A. Las composiciones de los ejemplos de 1 a 42 se recubren siempre con una película de recubrimiento de 20 mg de PVA (p.ej. Opadry®).

20 Ejemplo nº 1

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	52,54	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	66	11,56	+	
crospovidona micronizada	66,00	11,56	+	
HPMC (2910 3cp)	24,00	4,20		+
CMC Na	34,00	5,95	+	
dióxido de silicio coloidal	3,00	0,53	N/A	N/A
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,35	+	
total tableta	571,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			42,21%	4,20%
cantidad total polímeros higroscópicos			46,41%	

25 Ejemplo nº 2

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	53,38	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	66,00	11,74	+	
crospovidona micronizada	66,00	11,74	+	
HPMC (2910 3cp)	24,00	4,27		+
CMC Na	28,00	4,98	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,35	+	
total tableta	562,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			41,81%	4,27%
cantidad total polímeros higroscópicos			46,08%	

Ejemplo nº 3

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	53,10	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	66,00	11,68	+	
crospovidona micronizada	66,00	11,68	+	
HPMC (2910 3cp)	24,00	4,25		+
CMC Na	28,00	4,96	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
estearato magnésico	3,00	0,53	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,27	+	
total tableta	565,00	100,00		

cantidad polímeros higroscópicos	41,59%	4,25%
cantidad total polímeros higroscópicos	45,84%	

Ejemplo nº 4

Ingrediente	peso/unit. [mg]	cantidad/unit. [%]	polímero higroscópico	
			insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	53,10	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	66,00	11,68	+	
crospovidona micronizada	66,00	11,68	+	
HPMC (2910 3cp)	24,00	4,25		+
CMC Na	28,00	4,96	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
dióxido de silicio coloidal	3,00	0,53	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,27	+	
total tableta	565,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			41,59%	4,25%
cantidad total polímeros higroscópicos			45,84%	

5 Ejemplo nº 5

Ingrediente	peso/unit. [mg]	cantidad/unit. [%]	polímero higroscópico	
			insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	52,82	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	66,00	11,62	+	
crospovidona micronizada	66,00	11,62	+	
HPMC (2910 3cp)	24,00	4,23		+
CMC Na	34,00	5,99	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,20	+	
total tableta	568,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			42,43%	4,23%
cantidad total polímeros higroscópicos			46,65%	

Ejemplo nº 6

Ingrediente	peso/unit. [mg]	cantidad/unit. [%]	polímero higroscópico	
			insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	52,54	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	66,00	11,56	+	
crospovidona micronizada	66,00	11,56	+	
HPMC (2910 3cp)	24,00	4,20		+
CMC Na	34,00	5,95	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
dióxido de silicio coloidal	3,00	0,53	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,13	+	
total tableta	571,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			42,21%	4,20%
cantidad total polímeros higroscópicos			46,41%	

10

Ejemplo nº 7

Ingrediente	peso/unit. [mg]	cantidad/unit. [%]	polímero higroscópico	
			insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	52,34	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	66,00	11,51	+	
crospovidona micronizada	66,00	11,51	+	
HPMC (2910 3cp)	24,00	4,19		+
CMC Na	36,20	6,32	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,52	N/A	N/A
dióxido de silicio coloidal	3,00	0,52	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,08	+	
total tableta	573,20	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			42,43%	4,19%
cantidad total polímeros higroscópicos			46,62%	

Ejemplo nº 8 (de referencia)

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	51,99	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,00	+	
crospovidona micronizada	60,00	10,40	+	
HPMC (2910 3cp)	24,00	4,16		+
manita	72,00	12,48	N/A	N/A
CMC Na	40,00	6,93	+	
dióxido de silicio coloidal	3,00	0,52	N/A	N/A
estearilfumarato sódico	3,00	0,52	N/A	N/A
total tableta	577,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			30,33%	4,16%
cantidad total polímeros higroscópicos			34,49%	

5 Ejemplo nº 9 (de referencia)

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	55,58	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	67,00	12,41	+	
crospovidona micronizada	67,00	12,41	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,33		+
celulosa microcristalina (tipo 102)	50,00	9,26	+	
CMC Na	27,00	5,00	+	
behenato de glicerilo	10,80	2,00	N/A	N/A
total tableta	539,80	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			39,09%	3,33%
cantidad total polímeros higroscópicos			42,42%	

Ejemplo nº 10 (de referencia)

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	50,77	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	67,00	11,34	+	
crospovidona micronizada	67,00	11,34	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,05		+
celulosa microcristalina (tipo 102)	100,00	16,92	+	
CMC Na	27,00	4,57	+	
behenato de glicerilo	11,85	2,01	N/A	N/A
total tableta	590,85	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos [%]			44,17%	3,05%
cantidad total polímeros higroscópicos [%]			47,22%	

10

Ejemplo nº 11

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	53,10	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	69,00	12,21	+	
crospovidona micronizada	69,00	12,21	+	
HPMC (2910 3cp)	21,00	3,72		+
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,27	+	
CMC Na	28,00	4,95	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
total tableta	565,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos [%]			42,64%	3,72%
cantidad total polímeros higroscópicos [%]			46,36%	

Ejemplo nº 12

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	53,67	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	69,00	12,34	+	
crospovidona micronizada	69,00	12,34	+	
HPMC (2910 3cp)	21,00	3,76		+
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,42	+	
CMC Na	22,00	3,94	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,54	N/A	N/A
total tableta	559,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			42,04%	3,76%
cantidad total polímeros higroscópicos			45,80%	

5 Ejemplo nº 13

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	52,91	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	69,00	12,17	+	
crospovidona micronizada	69,00	12,17	+	
HPMC (2910 3cp)	21,00	3,70		+
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,23	+	
CMC Na	22,00	3,88	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
talco	8,00	1,41	N/A	N/A
total tableta	567,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			41,45%	3,70%
cantidad total polímeros higroscópicos			45,15%	

Ejemplo nº 14

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	53,38	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	66,00	11,74	+	
crospovidona micronizada	66,00	11,74	+	
HPMC (2910 3cp)	24,00	4,27		+
CMC Na	28,00	4,98	+	
celulosa microcristalina (tipo 200)	75,00	13,35	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
total tableta	562,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			41,81%	4,27%
cantidad total polímeros higroscópicos			46,09%	

10

Ejemplo nº 15

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	53,38	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	66,00	11,74	+	
crospovidona micronizada	66,00	11,74	+	
HPMC (2910 3cp)	24,00	4,27		+
CMC Na	28,00	4,98	+	
celulosa microcristalina silicificada (tipo Prosolv SMCC 90)	75,00	13,35	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
total tableta	562,00	100,00		

cantidad polímeros higroscópicos	41,81%	4,27%
cantidad total polímeros higroscópicos	46,09%	

Ejemplo nº 16 (de referencia)

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	54,84	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	90,00	16,45	+	
crospovidona micronizada	119,80	21,90	+	
HPMC (2910 6cp)	18,00	3,29		+
talco	18,00	3,29	N/A	N/A
estearato magnésico	1,20	0,22	N/A	N/A
total tableta	547,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			38,35%	3,29%
cantidad total polímeros higroscópicos			41,65%	

5 Ejemplo nº 17 (de referencia)

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	55,66	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	90,00	16,70	+	
crospovidona micronizada	119,80	22,23	+	
HPMC (2910 6cp)	18,00	3,34		+
behenato de glicerilo	11,20	2,08	N/A	N/A
total tableta	539,0	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			38,92%	3,34%
cantidad total polímeros higroscópicos			42,26%	

Ejemplo nº 18 (de referencia)

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	55,72	N/A	N/A
celulosa microcristalina (tipo 101)	100,00	18,57	+	
crospovidona micronizada	59,20	11,00	+	
HPMC (2910 6cp)	18,00	3,34		+
HPC grado sustitución bajo	50,00	9,29	+	
behenato de glicerilo	11,20	2,08	N/A	N/A
total tableta	538,40	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			38,86%	3,34%
cantidad total polímeros higroscópicos			42,20%	

10

Ejemplo nº 19 (de referencia)

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	55,66	N/A	N/A
manita	100,00	18,55	N/A	N/A
crospovidona micronizada	59,80	11,09	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,34		+
celulosa microcristalina (tipo 200)	50,00	9,28	+	
behenato de glicerilo	11,20	2,08	N/A	N/A
total tableta	539,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			31,73%	12,62%
cantidad total polímeros higroscópicos			44,34%	

Ejemplo nº 20 (de referencia)

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	55,66	N/A	N/A
manita	100,00	18,55	N/A	N/A
crospovidona micronizada	59,80	11,09	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,34		+
celulosa microcristalina (tipo 200)	50,00	9,28	+	
estearilfumarato sódico	11,20	2,08	N/A	N/A
total tableta	539,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			31,73%	12,62%
cantidad total polímeros higroscópicos			44,34%	

Ejemplo nº 21 (de referencia)

5

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	56,56	N/A	N/A
manita	100,00	18,85	N/A	N/A
crospovidona micronizada	59,80	11,27	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,39		+
celulosa microcristalina (tipo 200)	50,00	9,43	+	
estearilfumarato sódico	2,65	0,50	N/A	N/A
total tableta	530,45	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			30,62%	12,82%
cantidad total polímeros higroscópicos			43,44%	

Ejemplo nº 22 (de referencia)

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	56,60	N/A	N/A
manita	100,00	18,87	N/A	N/A
crospovidona micronizada	59,80	11,28	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,40		+
celulosa microcristalina (tipo 200)	50,00	9,43	+	
estearilfumarato sódico	2,24	0,42	N/A	N/A
total tableta	530,04	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			30,57%	12,83%
cantidad total polímeros higroscópicos			43,40%	

10

Ejemplo nº 23 (de referencia)

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	56,56	N/A	N/A
manita	100,00	18,85	N/A	N/A
crospovidona micronizada	59,80	11,27	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,39		+
celulosa microcristalina (tipo 200)	25,00	4,71	+	
HPC grado sustitución bajo	25,00	4,71	+	
estearilfumarato sódico	2,65	0,50	N/A	N/A
total tableta	530,45	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			20,70%	3,39%
cantidad total polímeros higroscópicos			24,09%	

Ejemplo nº 24 (de referencia)

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	55,17	N/A	N/A
manita	100,00	18,39	N/A	N/A
crospovidona micronizada	59,80	11,00	+	
HPMC (2910 6cp)	18,00	3,31		+
celulosa microcristalina (tipo 200)	50,222	9,223	+	
talco	4,78	0,88	N/A	N/A
behenato de glicerilo	11,20	2,06	N/A	N/A
total tableta	544,00	100,04		
cantidad polímeros higroscópicos			20,19%	3,31%
cantidad total polímeros higroscópicos			23,50%	

5 Ejemplo nº 25 (de referencia)

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	55,66	N/A	N/A
manita	100,00	18,55	N/A	N/A
crospovidona micronizada	59,80	11,09	+	
HPMC (2910 6cp)	18,00	3,34		+
celulosa microcristalina (tipo 200)	50,00	9,28	+	
behenato de glicerilo	11,20	2,08	N/A	N/A
total tableta	539,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			20,37%	3,34%
cantidad total polímeros higroscópicos			23,71%	

Ejemplo nº 26 (de referencia)

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	55,66	N/A	N/A
manita	100,00	18,55	N/A	N/A
crospovidona micronizada	59,80	11,09	+	
HPMC (2910 6cp)	18,00	3,34		+
celulosa microcristalina (tipo 200)	50,00	9,28	+	
estearilfumarato sódico	11,20	2,08	N/A	N/A
total tableta	539,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			20,37%	3,34%
cantidad total polímeros higroscópicos			23,71%	

10

Ejemplo nº 27 (de referencia)

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	55,70	N/A	N/A
manita	73,00	13,55	N/A	N/A
crospovidona micronizada	59,80	11,10	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,34		+
CMC Na	27,00	5,01	+	
celulosa microcristalina (tipo 102)	50,00	9,28	+	
behenato de glicerilo	10,80	2,01	N/A	N/A
total tableta	538,60	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			25,40%	3,34%
cantidad total polímeros higroscópicos			28,74%	

Ejemplo nº 28 (de referencia)

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	50,88	N/A	N/A
manita	73,00	12,38	N/A	N/A
crospovidona micronizada	59,80	10,14	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,05		+
CMC Na	27,00	4,58	+	
celulosa microcristalina (tipo 102)	100,00	16,96	+	
behenato de glicerilo	11,80	2,00	N/A	N/A
total tableta	589,60	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			31,68%	3,05%
cantidad total polímeros higroscópicos			34,74%	

Ejemplo nº 29 (de referencia)

5

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	52,63	N/A	N/A
manita	73,00	12,81	N/A	N/A
crospovidona micronizada	60,00	10,53	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,16		+
CMC Na	27,00	4,74	+	
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,16	+	
behenato de glicerilo	17,00	2,98	N/A	N/A
total tableta	570,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			28,42%	3,16%
cantidad total polímeros higroscópicos			31,58%	

Ejemplo nº 30 (de referencia)

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	50,34	N/A	N/A
manita	73,00	12,25	N/A	N/A
crospovidona micronizada	60,00	10,07	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,02		+
CMC Na	27,00	4,53	+	
celulosa microcristalina (tipo 102)	100,00	16,78	+	
behenato de glicerilo	18,00	3,02	N/A	N/A
total tableta	596,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			31,38%	3,02%
cantidad total polímeros higroscópicos			34,40%	

10 Ejemplo nº 31 (de referencia)

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	55,66	N/A	N/A
manita	94,60	17,55	N/A	N/A
crospovidona micronizada	60,00	11,13	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,34		+
CMC Na	5,40	1,00	+	
celulosa microcristalina (tipo 102)	50,00	9,28	+	
behenato de glicerilo	11,00	2,04	N/A	N/A
total tableta	539,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			21,41%	3,34%
cantidad total polímeros higroscópicos			24,75%	

Ejemplo nº 32 (de referencia)

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	55,66	N/A	N/A
manita	83,80	15,55	N/A	N/A
crospovidona micronizada	60,00	11,13	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,34		+
CMC Na	16,20	3,01	+	
celulosa microcristalina (tipo 102)	50,00	9,28	+	
behenato de glicerilo	11,00	2,04	N/A	N/A
total tableta	539,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			23,42%	3,34%
cantidad total polímeros higroscópicos			26,76%	

Ejemplo nº 33 (de referencia)

5

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	55,66	N/A	N/A
manita	100,00	18,55	N/A	N/A
crospovidona micronizada	59,20	10,98	+	
HPMC (2910 6cp)	18,00	3,34		+
HPC grado sustitución bajo	50,00	9,28	+	
behenato de glicerilo	11,20	2,08	N/A	N/A
total tableta	539,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			20,26	3,34
cantidad total polímeros higroscópicos			23,60	

Ejemplo nº 34 (de referencia)

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	54,84	N/A	N/A
manita	100,00	18,28	N/A	N/A
crospovidona micronizada	59,80	10,93	+	
HPMC (2910 6cp)	18,00	3,29		+
HPC grado sustitución bajo	50,00	9,14	+	
talco	18,00	3,29	N/A	N/A
estearato magnésico	1,20	0,22	N/A	N/A
total tableta	547,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			20,07%	3,29%
cantidad total polímeros higroscópicos			23,36%	

10 Ejemplo nº 35 (de referencia)

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	53,38	N/A	N/A
manita	72,00	12,81	N/A	N/A
crospovidona micronizada	60,00	10,68	+	
HPMC (2910 3cp)	24,00	4,27		+
CMC Na	28,00	4,98	+	
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,35	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
total tableta	562,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			29,01%	4,27%
cantidad total polímeros higroscópicos			33,28%	

Ejemplo nº 36 (de referencia)

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	51,99	N/A	N/A
manita	72,00	12,48	N/A	N/A
crospovidona micronizada	60,00	10,40	+	
HPMC (2910 3cp)	24,00	4,16		+
CMC Na	40,00	6,93	+	
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,00	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,52	N/A	N/A
dióxido de silicio coloidal	3,00	0,52	N/A	N/A
total tableta	577,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			30,33%	4,16%
cantidad total polímeros higroscópicos			34,49%	

Ejemplo nº 37 (de referencia)

5

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	52,82	N/A	N/A
manita	72,00	12,68	N/A	N/A
crospovidona micronizada	60,00	10,56	+	
HPMC (2910 3cp)	24,00	4,23		+
CMC Na	28,00	4,93	+	
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,20	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
CMC Na	6,00	1,06	+	
total tableta	568,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			29,75%	4,23%
cantidad total polímeros higroscópicos			33,98%	

Ejemplo nº 38 (de referencia)

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	53,38	N/A	N/A
manita	72,00	12,81	N/A	N/A
crospovidona micronizada	60,00	10,68	+	
HPMC (2910 3cp)	24,00	4,27		+
CMC Na	28,00	4,98	+	
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,35	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
total tableta	562,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			29,00%	4,27%
cantidad total polímeros higroscópicos			33,27%	

10 Ejemplo nº 39 (de referencia)

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	53,10	N/A	N/A
manita	78,00	13,81	N/A	N/A
crospovidona micronizada	60,00	10,62	+	
HPMC (2910 3cp)	21,00	3,72		+
CMC Na	22,00	3,89	+	
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,27	+	
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
CMC Na	6,00	1,06	+	
total tableta	565,00	100,00		

cantidad polímeros higroscópicos	28,85%	3,72%
cantidad total polímeros higroscópicos	32,57%	

Ejemplo nº 40 (de referencia)

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	53,16	N/A	N/A
manita	83,80	14,85	N/A	N/A
crospovidona micronizada	60,00	10,63	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,19		+
CMC Na	16,20	2,87	+	
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,29	+	
estearilfumarato sódico	11,30	2,00	N/A	N/A
total tableta	564,30	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			26,79%	3,19%
cantidad total polímeros higroscópicos			29,98%	

5 Ejemplo nº 41 (de referencia)

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	53,98	N/A	N/A
manita	83,80	15,08	N/A	N/A
crospovidona micronizada	60,00	10,80	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,24		+
CMC Na	16,20	2,91	+	
celulosa microcristalina (tipo 102)	75,00	13,49	+	
estearilfumarato sódico	2,80	0,50	N/A	N/A
total tableta	555,80	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			27,20%	3,24%
cantidad total polímeros higroscópicos			30,44%	

Ejemplo nº 42 (de referencia)

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
API	300,00	60,12	N/A	N/A
crospovidona micronizada	119,80	24,01	+	
HPMC (2910 3cp)	18,00	3,61		+
celulosa microcristalina (tipo 200)	50,00	10,02	+	
estearilfumarato sódico	11,20	2,24	N/A	N/A
total tableta	499,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			34,03%	3,61%
cantidad total polímeros higroscópicos			37,64%	

10

Ejemplo nº A

Ingrediente	peso/unit.	cantidad/unit.	polímero higroscópico	
	[mg]	[%]	insoluble en agua	soluble en agua
manita	300,00	52,54	N/A	N/A
celulosa microcristalina	141,00	24,69	+	
crospovidona micronizada	66,00	11,56	+	
HPMC	24,00	4,20		+
CMC Na	34,00	5,95	+	
dióxido de silicio coloidal	3,00	0,53	N/A	N/A
estearilfumarato sódico	3,00	0,53	N/A	N/A
total tableta	571,00	100,00		
cantidad polímeros higroscópicos			42,21%	4,20%
cantidad total polímeros higroscópicos			46,41%	

Ejemplo B

5 Se cortan rebanadas de dos tabletas producidas con arreglo al ejemplo 1 y al ejemplo A y se registran sus imágenes en rayos X. Las dos figuras representan la superposición de todas las secciones de rayos X, que se generan durante la medición para reconstruir la tableta tridimensional. En la figura 1 no se presenta ninguna imperfección, sino una superficie lisa, mientras que la figura 2 presenta un montón de grietas. Estas grietas son detectables incluso por el ojo humano.

Ejemplo C

10 Se registran espectros XRPD de la forma cristalina A del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)ciclohexil]carbonil)amino)fenilo] en condiciones ambientales y geometría de transmisión con un difractómetro de tipo STOE STADI P (foco de radiación: Cu K alfa, monocromador primario, detector en posición sensible, abanico angular 2-theta desde 3° hasta 42°, tiempo total de medición: aproximadamente 60 minutos). Se preparan las

15 muestras y se analizan sin más procesamiento (p.ej. molienda o tamizado) de la sustancia.

2-theta / °	intensidad relativa / %
7,9	86,3
8,5	16,2
11,7	30,7
12,7	17,1
17,1	41,6
18	14,6
18,5	100
20,2	27,2
22,1	33,7
24,7	11,9

REIVINDICACIONES

1. Una composición que contiene:

- 5 a) del 48 % al 55 % en peso del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo];
- b) del 24 % al 26 % en peso de celulosa microcristalina;
- c) del 11 % al 12 % en peso de crospovidona micronizada;
- d) del 4 % al 5 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa;
- e) del 4 % al 6 % en peso de croscarmelosa sódica,
- 10 dicha composición se pesenta en forma de tableta.

2. Una composición según la reivindicación 1, que contiene:

- 15 a) del 48 % al 55 % en peso del 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo];
- b) del 24 % al 26 % en peso de celulosa microcristalina;
- c) del 11 % al 12 % en peso de crospovidona micronizada;
- d) del 4 % al 5 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa;
- e) del 4 % al 6 % en peso de croscarmelosa sódica;
- f) del 0 al 1 % en peso de estearato magnésico;
- 20 g) del 0 al 1 % en peso de dióxido de silicio coloidal;
- h) del 0 al 1 % en peso de estearilfumarato sódico.

3. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 2, en la que el 2-metilpropanotioato de S-[2-([1-(2-etilbutil)-ciclohexil]-carbonil)amino)fenilo] está en forma cristalina.

- 25 4. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, para el uso en el tratamiento o la prevención de trastornos cardiovasculares, en la que el trastorno cardiovascular es la aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia (p.ej., hiperlipidemia), hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia congénita, angina, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión de reperfusión, restenosis angioplásica, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad de la arteria coronaria, hiperlipidoproteinemia,
- 30 complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia.

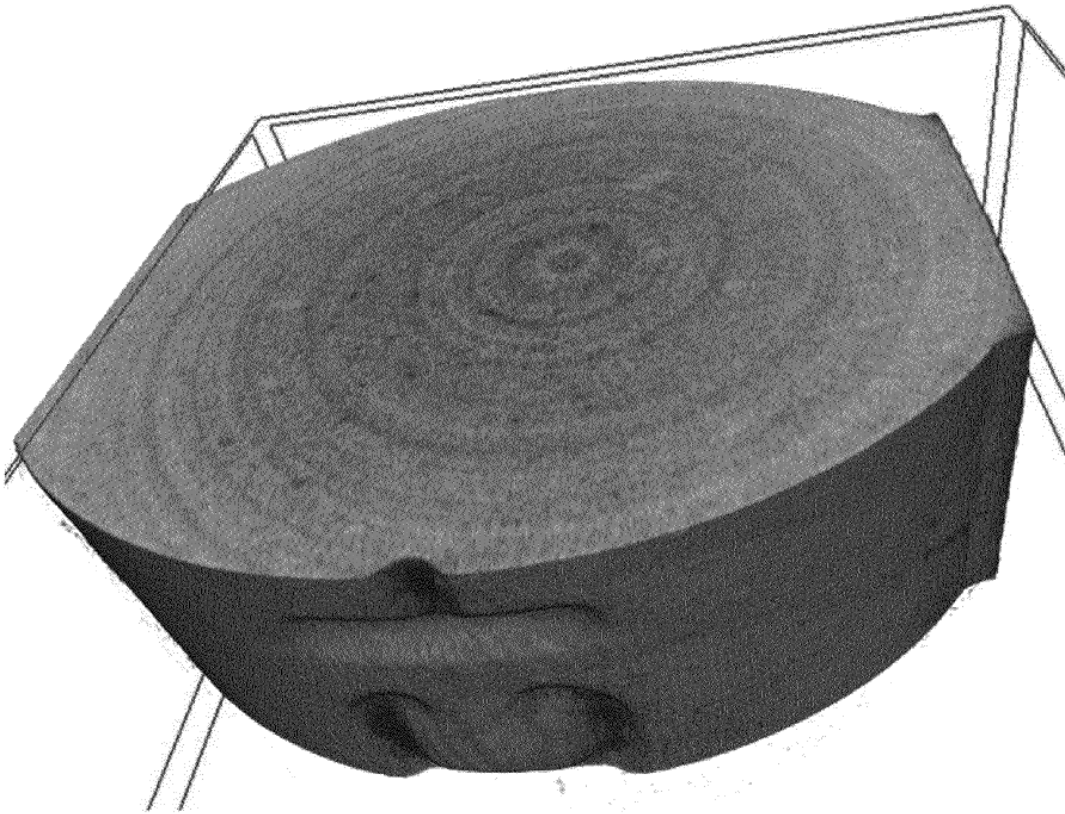


Figura 1

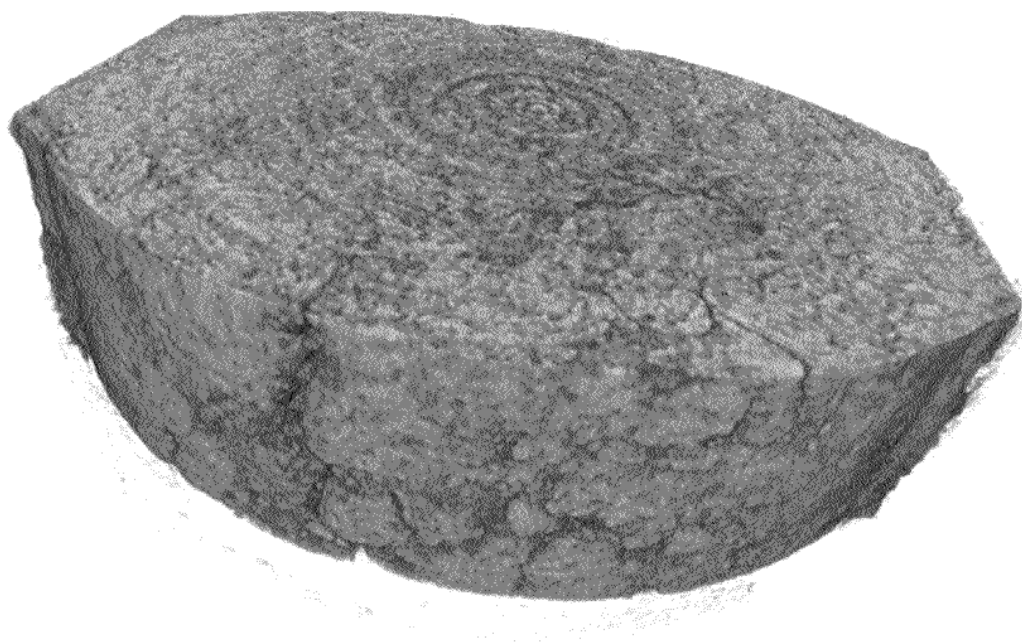


Figura 2

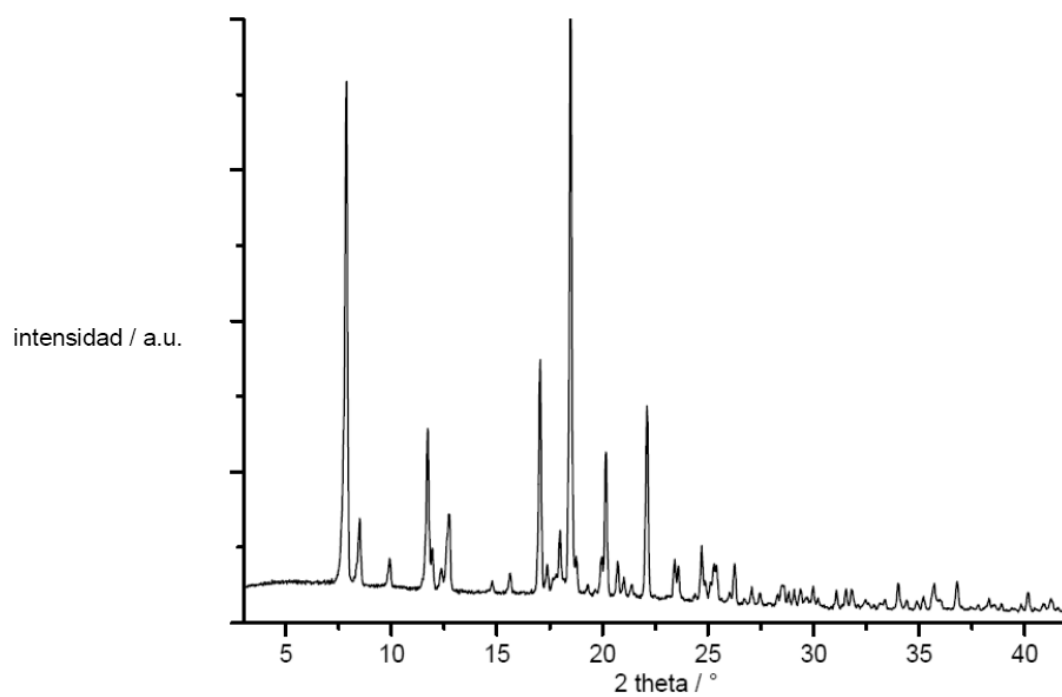


Figura 3