

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 999 768**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/4152 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.02.2019 PCT/EP2019/052557**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.08.2019 WO19149917**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2019 E 19702616 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2024 EP 3749286**

54 Título: **Una composición farmacéutica que comprende metamizol, drotaverina y cafeína**

30 Prioridad:

05.02.2018 EP 18461514

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

26.02.2025

73 Titular/es:

**ADAMED PHARMA S.A. (100.00%)
Pienkow ul. Mariana Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnow, PL**

72 Inventor/es:

**NIEMCZYK, KATARZYNA y
CIEPLUCHA, AGNIESZKA**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 999 768 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 farmacéutica que comprende metamizol, drotaverina y cafeína

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende metamizol, drotaverina y cafeína. La presente invención se refiere también al uso de un granulado que comprende metamizol.
- 10 La combinación de metamizol, drotaverina y cafeína es conocida por su fuerte efecto analgésico. Dicha combinación preferiblemente se puede usar en el caso de dolor y fiebre intensos y persistentes. Además, la combinación de una sustancia analgésica (metamizol) con una sustancia espasmolítica (drotaverina) alivia eficazmente los dolores espasmódicos que se producen, *entre otros*, durante migrañas, menstruaciones, cólicos, etc. El tercer principio activo (cafeína) permite una acción más rápida del medicamento e intensifica los efectos analgésicos de las demás sustancias (metamizol y drotaverina).
- 15 Hasta donde el solicitante sabe, solo un único producto que comprende metamizol, drotaverina y cafeína, vendido con el nombre de Quarelin o Algopyrin Complex, está disponible en el mercado. Además de los principios activos anteriormente mencionados en dosis de, respectivamente, 400 mg/40 mg/60 mg, un comprimido consiste en talco, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, celulosa microcristalina y almidón.
- 20 “Rezumatul caracteristicilor produsului” (Agentiei Nationale a Medicamentului a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>) expone las características del Quarelin. La patente WO 2015/089614 A1 expone la preparación de comprimidos que comprenden metamizol (dipirona) y codeína recubiertos en gránulos separados. La patente RU 2 183 116 C1 expone la preparación de comprimidos que comprenden metamizol sódico y clorhidrato de drotaverina, lactosa, almidón de patata y PVP mediante granulación húmeda. La patente WO 01/07024 A2 expone la preparación
- 25 de composiciones que comprenden drotaverina y paracetamol. La patente RU 2 232 018 C2 expone la preparación de comprimidos que comprenden clorhidrato de drotaverina mediante granulación húmeda. A. S. Gavrilov et al., *Pharmaceutical Chemistry Journal*, vol. 39, núm. 5, 2005, 274-277, proporciona estudios de estabilidad de comprimidos obtenidos mediante granulación húmeda de clorhidrato de drotaverina.
- 30 Desafortunadamente, esta combinación de las sustancias medicinales anteriormente mencionadas, que es la única disponible en el mercado, no cumple con los requisitos de pureza química. La calidad química se deteriora aún más a lo largo del tiempo durante el almacenamiento del medicamento, ya que las cantidades de impurezas aumentan debido a la degradación de los componentes activos. Se debe prestar especial atención al alto nivel de impurezas de los derivados de la drotaverina, cuyo límite para una sola impureza desconocida es del 0,2 %. Es, por lo tanto, deseable proporcionar una composición farmacéutica que comprenda estos tres principios activos con buena estabilidad.
- 35 Por lo tanto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende, en una forma farmacéutica, metamizol, drotaverina y cafeína, caracterizada por que el metamizol de dicha composición está presente en forma de un granulado que contiene metamizol, y la drotaverina y la cafeína están presentes fuera de dicho granulado. La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.
- Siempre que la presente solicitud mencione metamizol, drotaverina o cafeína, cada vez también se entiende como las sales farmacéuticamente aceptables relevantes de los principios activos anteriormente mencionados.
- 45 Una “sal farmacéuticamente aceptable” es una sal cuyo contraión que forma una sal con, respectivamente, metamizol, drotaverina o cafeína no presenta ningún efecto tóxico en las dosis usadas normalmente de estas sales. Preferiblemente, en esta invención, el metamizol se usa en forma de una sal sódica (metamizol sódico) y la drotaverina se usa en forma de clorhidrato de drotaverina, mientras que la cafeína se usa en forma de una base libre.
- 50 La invención implica la separación física del metamizol de los otros componentes activos de la composición, en donde el metamizol tiene que estar en forma de granulado. Los otros dos componentes, especialmente la drotaverina y la cafeína, tienen que estar presentes fuera del granulado que comprende metamizol para garantizar la estabilidad de la composición farmacéutica que se está fabricando.
- 55 En una realización, el granulado que comprende el metamizol es un granulado húmedo. El término “granulado húmedo” denota que dicho granulado se ha preparado con la técnica de granulación húmeda conocida por los expertos en la técnica de la farmacia. Preferiblemente, para obtener un granulado húmedo, se aplica la técnica de granulación húmeda en un mezclador de alto cizallamiento o la técnica de granulación en lecho fluidizado.
- 60 Alternativamente, en otra realización, el granulado que comprende metamizol es un granulado seco. El término “granulado seco” denota que dicho granulado se ha preparado con la técnica de granulación seca conocida por los expertos en la técnica de la farmacia. Preferiblemente, para obtener un granulado seco, se aplican las técnicas de compactación con rodillo o briqueteado.
- 65 En una realización preferida, el granulado anteriormente mencionado, tanto húmedo como seco, consiste en:

ES 2 999 768 T3

metamizol o su sal farmacéuticamente aceptable en una cantidad del 70 al 90 % en peso,

al menos un solo material de carga en una cantidad del 5 al 20 % en peso,

5 al menos un solo aglutinante en una cantidad del 0 al 5 % en peso,

al menos un solo disgregante en una cantidad del 0 al 5 % en peso,

10 al menos un solo lubricante en una cantidad del 0 al 1 % en peso,

en donde los porcentajes se refieren cada vez al peso total del granulado, y cada vez suman el 100 %.

Preferiblemente, la drotaverina y la cafeína están presentes juntas en un granulado seco que comprende drotaverina y cafeína.

15 En una realización preferida, el granulado que comprende drotaverina y cafeína consiste en:

drotaverina o su sal farmacéuticamente aceptable en una cantidad del 15 al 30 % en peso,

20 cafeína en una cantidad del 25-35 % en peso,

al menos un solo material de carga en una cantidad del 30 al 50 % en peso,

25 al menos un solo aglutinante en una cantidad del 0 al 5 % en peso,

al menos un solo disgregante en una cantidad del 0 al 5 % en peso,

al menos un solo lubricante en una cantidad del 0 al 6 % en peso,

30 en donde los porcentajes se refieren cada vez al peso total del granulado, y cada vez suman el 100 %.

Alternativamente, preferiblemente la drotaverina está presente en forma de un granulado seco que comprende drotaverina, mientras que la cafeína está presente en forma de un polvo fuera de dicho granulado que comprende drotaverina. En tal caso, la cafeína se añade preferiblemente en forma de polvo, sin componentes adicionales en forma de al menos un solo material de carga, aglutinante, disgregante o lubricante, aunque en ciertos casos la adición de dichos agentes puede ser preferible. Una persona experta en la técnica podrá ajustar las cantidades y tipos apropiados de sustancias en forma de polvo.

40 En una realización preferida, el granulado que comprende drotaverina consiste en:

drotaverina o su sal farmacéuticamente aceptable en una cantidad del 20 al 55 % en peso,

al menos un solo material de carga en una cantidad del 40 al 75 % en peso,

45 al menos un solo aglutinante en una cantidad del 0 al 5 % en peso,

al menos un solo disgregante en una cantidad del 0 al 5 % en peso,

al menos un solo lubricante en una cantidad del 0 al 6 % en peso,

50 en donde los porcentajes se refieren cada vez al peso total del granulado, y cada vez suman el 100 %.

Alternativamente, preferiblemente la drotaverina y la cafeína están presentes en forma de una mezcla de polvos. En tal caso, tanto la drotaverina como la cafeína se añade preferiblemente en forma de polvo, sin componentes adicionales en forma de al menos un solo material de carga, aglutinante, disgregante o lubricante, aunque en ciertos casos la adición de dichos agentes puede ser preferible. Una persona experta en la técnica podrá ajustar las cantidades y tipos apropiados de sustancias en forma de polvo.

60 En una realización preferida,

al menos un solo material de carga se selecciona de entre un grupo que consiste en lactosa, celulosa microcristalina y almidón de maíz,

al menos un solo aglutinante se selecciona de entre un grupo que consiste en PVP y HPMC,

65 al menos un solo disgregante se selecciona de entre un grupo que consiste en crospovidona y croscarmelosa,

al menos un solo lubricante se selecciona de entre un grupo que consiste en talco y estearato de magnesio.

5 También se expone en la presente descripción un granulado seco que comprende drotaverina, caracterizado por que no contiene estabilizadores de ácidos. Inesperadamente, resultó que el granulado seco que comprende drotaverina presentaba una alta estabilidad sin la presencia de agentes adicionales en forma de estabilizadores de ácidos. Sin pretender imponer ninguna teoría, en opinión del solicitante, esto se debe a la eliminación de agua en el proceso mediante la aplicación de la granulación seca. La granulación seca puede ser particularmente preferible en el caso de lotes de PA heterogéneos o diferentes, p. ej., diferente distribución de tamaño de partículas, diferente densidad aparente, para obtener una calidad repetible y apropiada del producto intermedio y terminado, p. ej., uniformidad de contenido, uniformidad de peso, flujo.

15 El término “estabilizador de ácido” debe entenderse como una adición en forma de un ácido orgánico con una constante de disociación (K) del orden de 10^{-3} - 10^{-12} a una temperatura de 25 °C. Un estabilizador de ácido preferiblemente puede seleccionarse de entre un grupo que consiste en ácido cítrico, ácido ascórbico. Preferiblemente, un granulado seco que comprende drotaverina consiste en:

drotaverina en una cantidad del 20 al 55 % en peso,

20 al menos un solo material de carga en una cantidad del 40 al 75 % en peso,

al menos un solo aglutinante en una cantidad del 0 al 5 % en peso,

25 al menos un solo disgregante en una cantidad del 0 al 5 % en peso,

al menos un solo lubricante en una cantidad del 0 al 6 % en peso,

Más preferiblemente, dicho granulado comprende

30 al menos un solo material de carga se selecciona de entre un grupo que consiste en lactosa, celulosa microcristalina y almidón de maíz,

al menos un solo aglutinante se selecciona de entre un grupo que consiste en PVP y HPMC,

35 al menos un solo disgregante se selecciona de entre un grupo que consiste en crospovidona y croscarmelosa,

al menos un solo lubricante se selecciona de entre un grupo que consiste en talco y estearato de magnesio.

40 Además, la presente descripción se refiere al uso del granulado seco que comprende drotaverina para la fabricación de una composición farmacéutica que comprende drotaverina.

Además, la presente invención se refiere también al uso del granulado que comprende metamizol para la fabricación de una composición farmacéutica que comprende metamizol, drotaverina y cafeína, en donde la drotaverina y la cafeína están presentes fuera de dicho granulado.

45 Ejemplos

1. Descripción y composición de los productos intermedios

50 1.1. Productos intermedios del metamizol

Durante el desarrollo, el metamizol se procesó en forma de granulado húmedo o seco, para investigar el efecto de la presencia de agua en el proceso tecnológico sobre la pureza química de los PA y sobre la posterior procesabilidad del producto intermedio fabricado hasta la forma final, especialmente, un comprimido. A continuación, se proporcionan ejemplos de composiciones cualitativas y cuantitativas, así como una descripción tecnológica de los ensayos realizados para el metamizol sódico (en forma de monohidrato). Las composiciones cualitativas y cuantitativas mencionadas anteriormente, apropiadamente procesadas con la tecnología de granulación húmeda y seca, tenían como objetivo comprobar el tipo y la cantidad del aglutinante (p. ej., PVP, HPMC), el material de carga (p. ej., celulosa, lactosa, almidón), el disgregante (p. ej., crospovidona, croscarmelosa) y el lubricante (p. ej., estearato de magnesio) en cuanto a la calidad física y química del granulado obtenido y la calidad del proceso de fabricación. Debido al alto contenido de agua (aproximadamente el 5 %) del PA, que corresponde al hecho de que la sustancia es un monohidrato, la cantidad pesada de metamizol sódico se convierte en masa molar (421,24 mg de metamizol sódico monohidrato son equivalentes a 400,00 mg de metamizol sódico).

65

ES 2 999 768 T3

1.1.1. Un granulado húmedo que comprende metamizol, obtenido con la tecnología de granulación húmeda.

Tabla 1. Ejemplos de composiciones cualitativas y cuantitativas para granulados húmedos de MET.

Tecnología	Granulación húmeda (granulación de alto cizallamiento)							
Componentes	N.º de composición [mg/comprimido]							
	MW1.	MW2.	MW3.	MW4.	MW5.	MW6.	MW7.	MW8.
Metamizol sódico monohidrato	421,24	421,24	421,24	421,24	421,24	421,24	421,24	421,24
Celulosa, microcristalina	80,76	40,76	60,76	60,76	20,76	60,76	20,76	60,76
Lactosa monohidrato	-	40,00	20,00	-	60,00	20,00	-	-
Almidón de maíz	-	-	-	20,00			60,00	20,00
Povidona	20,00	20,00	20,00	20,00	25,00	-	-	-
HPMC	-	-	-	-	-	20,00	20,00	20,00
Crospovidona	20,00	25,00			25,00	25,00	-	25,00
Croscarmelosa	-	-	25,00	25,00	-	-	25,00	-
Total:	542,00	547,00	547,00	547,00	552,00	547,00	547,00	547,00

El proceso de fabricación del granulado incluía las siguientes etapas:

- precalibración/unificación de los materiales de partida (componentes del lecho de granulación, que incluye el principio activo),
- mezclado de lo mencionado anteriormente en un granulador de alto cizallamiento para obtener una distribución uniforme del principio activo dentro del lecho de granulación,
- preparación de una solución acuosa del aglutinante y la aplicación de la misma sobre el lecho,
- granulación adecuada (fabricación del granulado) en un granulador de alto cizallamiento Glatt TMG1/6,
- deshidratación del granulado para eliminar el agua proporcionada en la solución aglutinante,
- calibración/unificación del granulado seco.

1.1.2. Granulado seco de MET, obtenido con la tecnología de granulación seca.

Tabla 2. Ejemplos de composiciones cualitativas y cuantitativas para granulados secos de MET.

Tecnología:	Granulación seca							
Componentes	N.º de composición [mg/comprimido]							
	MD1.	MD2.	MD3.	MD4.	MD5.	MD6.	MD7.	MD8.
Metamizol sódico monohidrato	421,24	421,24	421,24	421,24	421,24	421,24	421,24	421,24
Celulosa, microcristalina	61,76	31,76	51,76	51,76	56,76	86,76	111,76	80,76
Lactosa monohidrato	-	31,00	11,00	11,00	54,00	24,00	49,00	75,00
Crospovidona	16,00	-	-	-	-	-	20,00	-
Croscarmelosa	-	16,00	16,00	16,00	18,00	18,00	-	20,00
Estearato de magnesio	-	-	-	-	-	-	-	5,00
Povidona	-	-	-	15,00	-	-	-	-
Total:	500,00	500,00	500,00	515,00	550,00	550,00	600,00	600,00

El proceso de fabricación del granulado incluía las siguientes etapas:

- precalibración/unificación de los materiales de partida (componentes de la granulación, que incluye los PA),

• mezclado de los componentes mencionados anteriormente para obtener una distribución uniforme del principio activo dentro del lecho de granulación (composiciones 1-7). En el caso de la composición 8, en la primera etapa, se mezclaron todos los componentes excepto el lubricante que se mezcló en la segunda etapa,

• granulación seca, con un compactador Alexanderwerk BT 120 Pharma, de la mezcla mencionada anteriormente con parámetros de proceso estándar, para obtener briquetas que posteriormente se procesaron en partículas finas y se unificaron

1.2 Producto intermedio de drotaverina y cafeína

Como productos intermedios de clorhidrato de drotaverina y cafeína, se preparó un granulado seco que comprendía drotaverina, así como un granulado seco común de drotaverina y cafeína. Además, en una realización, se comprobó la posibilidad de adición de una mezcla en polvo sin procesar de drotaverina y una mezcla en polvo de cafeína, en donde dicha mezcla comprende, además del principio activo, un material de carga, p. ej., celulosa microcristalina o lactosa, o una mezcla de las mismas, directamente a la mezcla final con el producto intermedio que comprende metamizol.

Las siguientes composiciones cualitativas y cuantitativas se sometieron al proceso de granulación seca y tenían como objetivo comprobar el efecto del tipo y la cantidad del material de carga (p. ej., celulosa, lactosa), el disgregante (p. ej., crospovidona, croscarmelosa), el aglutinante (p. ej., PVP) y las sustancias lubricantes y antiadherentes (p. ej., estearato de magnesio, talco) en la calidad física y química del granulado obtenido y en la calidad del proceso de formación de comprimidos.

1.2.1. Un granulado seco de drotaverina y cafeína, fabricado con la tecnología de granulación seca.

Tabla 3. Ejemplos de composiciones cualitativas y cuantitativas para granulados secos de DRO+CAF.

Tecnología:	Granulación seca				
Componentes	N.º de composición [mg/comprimido]				
	DC1.	DC2.	DC3	DC4.	DC5.
Clorhidrato de drotaverina	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00
Cafeína, anhidra	60,00	60,00	60,00	60,00	60,00
Celulosa, microcristalina	37,00	37,00	52,00	73,00	73,00
Lactosa monohidrato	37,00	37,00	22,00	-	-
Crospovidona	-	6,00	-	-	-
Croscarmelosa	6,00	-	6,00	6,0	6,0
Estearato de magnesio	-	-	-	1,0	-
Talco	-	-	-	-	10,00
Povidona	-	5,0	-	-	-
Total:	180,00	185,00	180,00	180,00	190,00

El proceso de fabricación del granulado incluyó:

- precalibración/unificación de los materiales de partida (componentes de la granulación, que incluye los PA),
- mezclado de los componentes mencionados anteriormente para obtener una distribución uniforme del principio activo dentro del lecho de granulación (composiciones 1-3). En el caso de las composiciones 4 y 5, en la primera etapa, se mezclaron todos los componentes excepto las sustancias lubricantes y antiadherentes que se mezclaron en la segunda etapa,
- granulación seca, con un compactador Alexanderwerk BT 120 Pharma, de la mezcla mencionada anteriormente con parámetros de proceso estándar, para obtener briquetas que posteriormente se procesaron en partículas finas y se unificaron.

1.2.2. Un granulado seco de drotaverina, fabricado con la tecnología de granulación seca.

Una dosis considerablemente más baja de DRO (40 mg) en relación con el metamizol permitió, en mayor medida, comprobar el efecto de la cantidad de componentes auxiliares sobre los parámetros físicos del granulado obtenido y

la estabilidad química del mismo. En el caso del metamizol, no fue posible obtener una dilución significativa del PA en el producto intermedio sin un efecto considerable sobre el peso final del comprimido.

Tabla 4. Ejemplos de composiciones cualitativas y cuantitativas para granulados secos de DRO.

Tecnología:	Granulación seca (compactación)				
Componentes	N.º de composición [mg/comprimido]				
	D1.	D2.	D3.	D4.	D5.
Clorhidrato de drotaverina	40,00	40,00	40,00	40,00	40,00
Celulosa, microcristalina	18,5	32,00	-	66,5	96,5
Lactosa monohidrato	18,5	-	37,00	66,5	36,5
Crospovidona	3,00	3,00	-	7,00	7,00
Croscarmelosa	-	-	3,00	-	-
Talco		5,00	-	-	-
Total:	80,00	80,00	80,00	180,00	180,00

El proceso de fabricación del granulado incluía las siguientes etapas:

- precalibración/unificación de los materiales de partida (componentes de la granulación, que incluye los PA),
- mezclado de los componentes mencionados anteriormente para obtener una distribución uniforme del principio activo dentro del lecho de granulación (excepto la composición 2). En el caso de la composición 2, en la primera etapa, se mezclaron todos los componentes excepto las sustancias lubricantes y antiadherentes que se mezclaron en la segunda etapa,
- granulación seca con un compactador Alexanderwerk BT 120 Pharma, de la mezcla mencionada anteriormente con parámetros de proceso estándar, para obtener briquetas que posteriormente se procesaron en partículas finas y se unificaron. 1.2.3. Se añadieron drotaverina y cafeína sin procesar a la mezcla de formación de comprimidos final en forma de polvos sueltos, sin la etapa preliminar del tratamiento para obtener productos intermedios.

Tanto el polvo que comprende drotaverina como el polvo que comprende cafeína se prepararon mezclando, respectivamente, drotaverina y cafeína con, por ejemplo, un material de carga, para evitar la separación.

2. Ejemplos de composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención

De los productos intermedios mencionados anteriormente de metamizol, drotaverina y cafeína, se seleccionaron ejemplos de formulaciones que, en diversas combinaciones, se usaron para crear composiciones de comprimidos de una y dos capas. Sin embargo, debe destacarse claramente que cada combinación de productos intermedios de metamizol/drotaverina/cafeína, procesada en forma de comprimido, se ha caracterizado por una estabilidad claramente superior a la del producto de referencia (Quarelin).

Tabla 5. Realizaciones preferidas de combinaciones de productos intermedios de metamizol, drotaverina y cafeína en la composición farmacéutica final de acuerdo con la invención.

Principio activo	Tipo de producto intermedio						
	Granulado húmedo de MET	Granulado húmedo de MET	Granulado húmedo de MET	Granulado húmedo de MET	Granulado húmedo de MET	Granulado húmedo de MET	1L*: Granulado húmedo de MET
MET							
DRO	DRO	DRO	Granulado seco de DRO+CAF	Granulado seco de DRO+CAF	Granulado seco de DRO	Granulado seco de DRO	2L*: Granulado seco de DRO+CAF
CAF	CAF	CAF			CAF	CAF	

DRO: clorhidrato de drotaverina, MET: metamizol sódico, CAF: cafeína, 1L/2L: comprimido bicapa (1L, 2L: primera capa, segunda capa, respectivamente)

Los productos intermedios seleccionados, excepcionalmente preferibles, se procesan posteriormente hasta la forma final de un comprimido de una capa o un comprimido de dos capas en una etapa de formación de comprimidos en una máquina de formación de comprimidos, por ejemplo, Korsch XL 100 o Kilian, añadiendo opcionalmente sustancias auxiliares adicionales para el proceso de formación de comprimidos, por ejemplo, un lubricante tal como, por ejemplo, estearato de magnesio, talco o una mezcla de los mismos. Preferiblemente, se puede añadir un disgregante tal como, por ejemplo, croscarmelosa.

Los comprimidos obtenidos, por lo tanto, se recubrieron posteriormente para enmascarar el sabor desagradable, usando recubrimientos típicos preparados mediante la disolución en agua de las mezclas listas para usar basadas en un polímero filmógeno, por ejemplo, HPMC o PVA (p. ej., Opadry®), disponibles en el mercado.

Tabla 5. Realizaciones preferidas de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención.

N.º de composición	F001	F002	F003	F004	F005	F006	F007
MET	MW3	MD2	MD5	MW2	MD5	MW1	1L: MW3
DRO	DRO	DRO	DC3	DC2	D4	D5	2L: Granulado seco de DRO+CAF DC3
CAF	CAF	CAF			CAF	CAF	

DRO: clorhidrato de drotaverina, MET: metamizol sódico, CAF: cafeína

La siguiente tabla presenta una lista de composiciones cualitativas y cuantitativas, así como las tecnologías de fabricación para las composiciones F001, F002, F007, así como para el Quarelin. Las composiciones cualitativas y cuantitativas presentadas de productos intermedios, incluidas en las composiciones finales, se seleccionaron de entre los productos intermedios descritos anteriormente. La tabla posterior para las composiciones mencionadas anteriormente y para el Quarelin presenta resultados de estabilidad química que confirman la estabilidad química considerablemente mejor de nuestras composiciones en relación con el Quarelin. Una descripción de la composición y de la tecnología de fabricación para cada composición se puede encontrar también a continuación.

Tabla 6. Comparación de composiciones cualitativas y cuantitativas y tecnologías de fabricación para las composiciones F001, F002, F007 y para el Quarelin.

Composición	Quarelin	F001	F002	F007
Tipo de productos intermedios de PA	ND (sin productos intermedios de MET+DRO+CO)	Granulado húmedo de MET + DRO + KO	<i>Granulado seco de MET + DRO + KO</i>	1W: granulado húmedo de MET 2W: granulado seco de DRO+CO
Tecnología del producto intermedio de MET	ND	Granulación húmeda	Granulación seca	Granulación húmeda
La composición del producto intermedio de MET [mg/comprimido]	MET	MET 421,24		
	-	Celulosa, microcristalina 60,76	Celulosa, microcristalina 31,76	Celulosa, microcristalina 60,76
	-	Lactosa monohidrato 20,00	Lactosa monohidrato 31,00	Lactosa monohidrato 20,00
	-	Povidona 20,00	-	Povidona 20,00
	-	Croscarmelosa 25,00	Croscarmelosa 16,00	Croscarmelosa 25,00
<i>Total de producto intermedio de MET [mg/comp.]</i>	ND	547,00	500,00	547,00
Tecnología del producto intermedio de DRO y CAF	ND	ND	ND	Granulación seca
La composición del producto intermedio de DRO y CAF [mg/comp.]	DRO CAF	DRO 40,00 CAF 60,00		
	-	-	-	Celulosa microcristalina 52,00
	-	-	-	Lactosa monohidrato 22,00
	-	-	-	Croscarmelosa 6,00

ES 2 999 768 T3

<i>Total de productos intermedios de DRO [mg/comp.]</i>	<i>ND</i>	<i>ND</i>	<i>ND</i>	180,00
Fración externa	Celulosa, microcristalina	Celulosa, microcristalina 103,00	Celulosa, microcristalina 80,00	1W: talco 12,00
	Almidón de maíz	Lactosa monohidrato 60,00	Lactosa monohidrato 80,00	1W: estearato de magnesio 5,00
	Povidona	Croscarmelosa 17,00	Croscarmelosa 17,00	2W: talco 4,50
	Talco	Talco 15,00	Talco 15,00	2W: estearato de magnesio 1,50
	Estearato de magnesio	Estearato de magnesio 8,00	Estearato de magnesio 8,00	-
Total [mg/comp.]	650,00	850,00	850,00	750,00

Una descripción detallada de la fabricación de ejemplos de las composiciones de acuerdo con la invención

Composición F001:

Cuenta con una composición cualitativa proporcionada en la tabla anterior. La fracción externa son las sustancias auxiliares que se utilizan normalmente, es decir, materiales de carga (celulosa microcristalina y lactosa monohidrato), disgregantes (croscarmelosa) y sustancias lubricantes (talco, estearato de magnesio). El proceso de fabricación de un comprimido de una capa implicó las siguientes acciones:

1. Fabricación del granulado de MET mediante:

- precalibración/unificación de los materiales de partida (componentes del lecho de granulación, que incluye el PA),
- mezclado de lo mencionado anteriormente en un granulador de alto cizallamiento para obtener una distribución uniforme del principio activo dentro del lecho de granulación,
- preparación de una solución acuosa del aglutinante y la aplicación de la misma sobre el lecho,
- granulación adecuada (fabricación del granulado),
- deshidratación del granulado para eliminar el agua proporcionada en la solución aglutinante,
- calibración/unificación del granulado seco

2. Precalibración/unificación de los componentes de la fracción externa, que incluyen DRO y CAF,

3. Preparación de la premezcla de drotaverina mezclándola con una con celulosa microcristalina, para evitar la separación,

4. Preparación de la premezcla de cafeína mezclándola con lactosa monohidrato, para evitar la separación,

5. Preparación de la mezcla I que comprende el producto intermedio de MET, la premezcla de DRO, la premezcla de CAF y las sustancias restantes, excepto el estearato de magnesio,

6. Mezclado de la mezcla I con un mezclador de recipientes para obtener una distribución uniforme de los principios activos dentro de la mezcla,

7. Mezcla de la mezcla obtenida mencionada en el punto 6 con el lubricante (estearato de magnesio)

8. Formación de comprimidos con la mezcla para comprimidos en una máquina rotativa de formación de comprimidos con troqueles con el tamaño y la forma deseados.

Composición F002:

Cuenta con una composición cualitativa proporcionada en la tabla anterior. La composición 002 difiere de la 001 en la tecnología de fabricación del producto intermedio de MET, que, en esta composición, se obtiene mediante granulación seca. Similarmente a la composición 001, se añadieron drotaverina y cafeína sin pretratamiento tecnológico, dentro de la fracción externa. La composición cualitativa y cuantitativa proporcionada para el granulado de MET es una de las composiciones incluidas en la Tabla 2. La fracción externa son las sustancias auxiliares que se utilizan normalmente, es decir, materiales de carga (celulosa microcristalina y lactosa monohidrato), disgregantes

ES 2 999 768 T3

(croscarmelosa) y sustancias lubricantes (talco y estearato de magnesio). El proceso de fabricación de un comprimido de una capa implicó las siguientes acciones:

- 5 1. Fabricación del granulado de MET mediante:
 - precalibración/unificación de los materiales de partida (componentes de la granulación, que incluye los PA),
 - mezclado de los componentes mencionados anteriormente para obtener una distribución uniforme del principio activo dentro del lecho de granulación,
 - 10 • granulación seca de la mezcla mencionada anteriormente con parámetros de proceso estándar, para obtener briquetas que posteriormente se procesaron en partículas finas y se unificaron.
- 15 2. Precalibración/unificación de los componentes de la fracción externa, que incluyen DRO y CAF,
3. Preparación de la premezcla de drotaverina mezclándola con celulosa microcristalina para evitar la separación
- 20 4. Preparación de la premezcla de cafeína mezclándola con lactosa monohidrato, para evitar la separación,
5. Preparación de la mezcla I que comprende el producto intermedio de MET, la premezcla de DRO, la premezcla de CAF y las sustancias restantes, excepto el estearato de magnesio,
- 25 6. Mezclado de la mezcla I con un mezclador de recipientes para obtener una distribución uniforme de los principios activos dentro de la mezcla,
7. Mezcla de la mezcla obtenida mencionada en el punto 6 con el lubricante (estearato de magnesio),
- 30 8. Formación de comprimidos con la mezcla para comprimidos en una máquina rotativa de formación de comprimidos con troqueles con el tamaño y la forma deseados.

Composición F007:

35 La composición 007 se desarrolló con la intención de fabricar un comprimido de dos capas que permitiera la separación adicional de los PA más incompatibles. La primera capa comprende el producto intermedio de MET, el granulado fabricado con la tecnología de granulación húmeda y, de forma adicional, los lubricantes. La segunda capa comprende el granulado común de drotaverina y cafeína, fabricado con la tecnología de granulación seca. Ambos productos intermedios son composiciones seleccionadas de entre los productos intermedios descritos anteriormente (véanse las tablas 1 y 3). El proceso de fabricación del comprimido implicó las siguientes etapas:

- 40 1. Fabricación del granulado de MET mediante:
 - precalibración/unificación de los materiales de partida (componentes del lecho de granulación, que incluye el PA),
 - 45 • mezclado de lo mencionado anteriormente en un granulador de alto cizallamiento para obtener una distribución uniforme del principio activo dentro del lecho de granulación,
 - preparación de una solución acuosa del aglutinante y la aplicación de la misma sobre el lecho,
 - 50 • granulación adecuada (fabricación del granulado),
 - deshidratación del granulado para eliminar el agua proporcionada en la solución aglutinante,
 - calibración/unificación del granulado seco,
 - 55 2. Fabricación del granulado de DRO+CAF mediante:
 - precalibración/unificación de los materiales de partida (componentes de la granulación, que incluye los PA),
 - 60 • mezclado de los componentes mencionados anteriormente para obtener una distribución uniforme del principio activo dentro del lecho de granulación,
 - granulación seca de la mezcla mencionada anteriormente con parámetros de proceso estándar, para obtener briquetas que posteriormente se procesaron en partículas finas y se unificaron,
 - 65

3. Preparación de una mezcla de 1 capa que comprende granulado de MET y talco (primera etapa de mezclado) y estearato de magnesio (segunda etapa de mezclado)

4. Preparación de una mezcla de 2 capas que comprende granulado de DRO+CAF y talco (primera etapa de mezclado) y estearato de magnesio (segunda etapa de mezclado),

5. Formación de comprimidos con las mezclas mencionadas anteriormente en una máquina de formación de comprimidos que permite la fabricación de comprimidos de dos capas.

3. Ensayo de estabilidad química de composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención

Las estabildades de los ejemplos de composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se ensayaron según las normas actuales para análisis de pureza química, con HPLC mediante métodos analíticos desarrollados por el propio departamento de I+D.

De los datos proporcionados en la Tabla 6 que presenta los resultados del ensayo, se deduce que todas las composiciones de acuerdo con la invención presentaron, al principio, una pureza química significativamente mejor que la del producto Quarelin disponible en el mercado. Además, durante el almacenamiento en condiciones de 30 °C /65 % de humedad relativa, estas composiciones estaban caracterizadas por un aumento mucho más lento de las impurezas. El método de fabricación del producto intermedio de MET afectó al nivel de la principal impureza de MET, pero no aumentó a lo largo del tiempo y estuvo significativamente por debajo del límite. Tanto las impurezas conocidas de la drotaverina (Drotaveraldine) como las desconocidas en las composiciones descritas por nosotros se encontraban en un nivel mucho más bajo que las del Quarelin. En resumen, cada una de las composiciones descritas por nosotros garantiza la obtención de una mejor estabilidad química que la preparación disponible en el mercado.

Tabla 6. Comparación de la estabilidad de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, especialmente, F001, F002, F007 y del Quarelin.

Nombre/n.º de composición			QUARELIN			F001			F002			F007		
Componentes/Tecnología			DRO+CAF+MET			Granulado húmedo de MET + DRO + CAF			Granulado seco de MET + DRO + CAF			1L: granulado seco de MET 2L: granulado de DRO + CAF		
Condición de almacenamiento			30 °C /65 %											
Punto temporal			INICIO	1 M	3 M	INICIO	1 M	3 M	INICIO	1 M	3 M	INICIO	1 M	3 M
Recubierto			Ninguno			Opadry			Opadry			Opadry		
Impurezas de DRO	Imp. DESC	<0,2 %	0,28	0,39	0,72	ND	0,05	0,1	ND	0,05	0,11	ND	ND	ND
	Imp. DESC	<0,2 %	0,69	0,7	0,76	0,07	0,14	0,1	0,08	0,06	0,06	0,06	0,09	0,06
	Imp. DESC	<0,2 %	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0,05	0,05
	Imp. DESC	<0,2 %	0,38	0,64	1,23	ND	0,04	0,08	ND	0,08	0,15	ND	0,13	0,16
	DROverl.	<0,2 %	0,24	0,25	0,26	0,08	0,11	0,11	0,08	0,1	0,1	0,1	0,13	0,11
	Total	<3,0 %	1,8	2,19	3,17	0,38	0,5	0,57	0,38	0,5	0,64	0,44	0,62	0,55
Impurezas de MET	Imp. C	<1,0 %	0,1	0,09	0,14	0,28	0,24	0,28	0,04	0,07	0,12	0,03	0,07	0,07
	Imp. E	<0,15 %	0,07	0,08	0,09	0,05	0,05	0,06	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	Máx. imp. desc.	<0,1 %	<0,05	<0,05	<0,05	0,07	0,09	0,11	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
CAF	Imp. E	<0,2 %	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

DRO: clorhidrato de drotaverina, MET: metamizol sódico, CAF: cafeína, DESC: desconocido, ND: no detectado, DROverl.: Drotaveraldine, impureza conocida de clorhidrato de drotaverina

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende, en una forma farmacéutica, metamizol, drotaverina y cafeína, **caracterizada por que** el metamizol de dicha composición está presente en forma de un granulado que comprende metamizol, y la drotaverina y la cafeína están presentes fuera de dicho granulado.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** el granulado que comprende metamizol es un granulado húmedo.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** el granulado que comprende metamizol es un granulado seco.
4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-3, **caracterizada por que** el granulado que comprende metamizol consiste en:
- metamizol en una cantidad del 70 al 90 % en peso,
 - al menos un solo material de carga en una cantidad del 5 al 20 % en peso,
 - al menos un solo aglutinante en una cantidad del 0 al 5 % en peso,
 - al menos un solo disgregante en una cantidad del 0 al 5 % en peso,
 - al menos un solo lubricante en una cantidad del 0 al 1 % en peso,
- en donde los porcentajes se refieren cada vez al peso total del granulado, y cada vez suman el 100 %.
5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizada por que** la drotaverina y la cafeína están presentes juntas en un granulado seco que comprende drotaverina y cafeína.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizada por que** el granulado que comprende drotaverina y cafeína consiste en:
- drotaverina en una cantidad del 15 al 30 % en peso,
 - cafeína en una cantidad del 25-35 % en peso,
 - al menos un solo material de carga en una cantidad del 30 al 50 % en peso,
 - al menos un solo aglutinante en una cantidad del 0 al 5 % en peso,
 - al menos un solo disgregante en una cantidad del 0 al 5 % en peso,
 - al menos un solo lubricante en una cantidad del 0 al 6 % en peso,
- en donde los porcentajes se refieren cada vez al peso total del granulado, y cada vez suman el 100 %.
7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizada por que** la drotaverina está presente en forma de un granulado seco que comprende drotaverina, mientras que la cafeína está presente en forma de polvo fuera de dicho granulado que comprende drotaverina.
8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizada por que** el granulado que comprende drotaverina consiste en:
- drotaverina en una cantidad del 20 al 55 % en peso,
 - al menos un solo material de carga en una cantidad del 40 al 75 % en peso,
 - al menos un solo aglutinante en una cantidad del 0 al 5 % en peso,
 - al menos un solo disgregante en una cantidad del 0 al 5 % en peso,
 - al menos un solo lubricante en una cantidad del 0 al 6 % en peso,
- en donde los porcentajes se refieren cada vez al peso total del granulado, y cada vez suman el 100 %.
9. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizada por que** la drotaverina y la cafeína están presentes en forma de una mezcla de polvos.
10. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, 6 u 8, **caracterizada por que**
- al menos un solo material de carga se selecciona de entre un grupo que consiste en lactosa, celulosa microcristalina y almidón de maíz,
 - al menos un solo aglutinante se selecciona de entre un grupo que consiste en PVP y HPMC,
 - al menos un solo disgregante se selecciona de entre un grupo que consiste en crospovidona y croscarmelosa,
 - al menos un solo lubricante se selecciona de entre un grupo que consiste en talco y estearato de magnesio.

11. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** el metamizol está en forma de metamizol sódico monohidrato, la drotaverina está en forma de clorhidrato de drotaverina y la cafeína está en forma de base libre de cafeína.

5 12. El uso de un granulado que comprende metamizol para la fabricación de una composición farmacéutica que comprende metamizol, drotaverina y cafeína, en donde la drotaverina y la cafeína están presentes fuera de dicho granulado.

10

55

60

65