

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 906 979**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2017** **PCT/US2017/067655**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2018** **WO18119108**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2017** **E 17883149 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.11.2021** **EP 3558300**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas sólidas de asimadolina**

30 Prioridad:

21.12.2016 US 201662437603 P
05.01.2017 US 201762442803 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.04.2022

73 Titular/es:

TIOGA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
9255 Towne Centre Drive, Suite 350
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

SHIGETA, KOSUKE

74 Agente/Representante:

BALLESTER INTELLECTUAL PROPERTY S.L.P.U

ES 2 906 979 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

Formulaciones farmacéuticas sólidas de asimadolina

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

[0001] Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional estadounidense n.º 62/437,603, presentada el 21 de diciembre de 2016, y de la solicitud provisional estadounidense n.º 62/442,803, presentada el 5 de enero de 2017.

Campo técnico

[0002] La presente invención se refiere a formulaciones de dosificación sólidas de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida (asimadolina) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y métodos de realización y uso de tales formulaciones.

Antecedentes

[0003] La asimadolina, o N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida, es un agonista del receptor opioide kappa periféricamente selectivo, conocido por mostrar acciones antipruriginosa, analgésica, neuroprotectora, antiinflamatoria, antiasmática, diurética, anticonvulsiva y antitúvica.

[0004] La asimadolina se ha descrito para el tratamiento de la hiperalgesia (en concreto, hiperalgesia relacionada con la inflamación), edema cerebral, hipoxia, daño isquémico, dolor, hipersensibilidad al dolor, neurodermatitis, trastornos de la motilidad intestinal, íleo posquirúrgico, picazón, prurito, trastornos dermatológicos alérgicos, trastornos reumáticos, trastornos inflamatorios intestinales, síndrome del intestino irritable (IBS, por sus siglas en inglés, incluyendo las formas de diarrea predominante y alternancia entre estreñimiento y diarrea (IBS-D e IBS-A)), diarrea, náuseas, dispepsia (incluyendo dispepsia no asociada a una úlcera), enfermedades intestinales funcionales (incluyendo dolor abdominal funcional, flatulencias o gases funcionales, estreñimiento funcional, estreñimiento, bloqueo), trastornos de motilidad crónicos, y neuropatías (incluyendo neuropatía periférica y neuropatía diabética). Patente estadounidense n.º 5,532,266; patente estadounidense n.º 6,060,504; patente estadounidense n.º 7,960,429 (IBS); Publ. PCT n.º WO2004/054970.

[0005] Existe la necesidad de una formulación de dosificación sólida para administración oral con propiedades farmacéuticas adecuadas. Una formulación preparada a partir de 1 kg de principio activo, 4 kg de lactosa (61,5 %), 1,2 kg de almidón de patata (18,5 %), 0,2 kg de talco (3 %) y 0,1 kg de estearato de magnesio (1,5 %), comprimida en comprimidos que contienen 10 mg de principio activo. Véanse los documentos U.S. 5,532,266, U.S. 5,776,972, U.S. 6,060,504. En el documento U.S. 7,960,429 se describe una formulación de comprimido con 0,15, 0,5 o 1,0 mg de asimadolina más lactosa, celulosa microcristalina, hipromelosa, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, Macrogol 400 (polietilenglicol), Dimeticona 100 (dimeticona), dióxido de titanio, y óxido de hierro rojo (Fe₂O₃). El documento US6004964 describe un comprimido de asimadolina más lactosa, almidón de maíz, estearato de magnesio y petrolato líquido.

[0006] En el presente documento se describen composiciones farmacéuticas de asimadolina con estabilidad mejorada y opcionalmente otras propiedades farmacéuticas mejoradas.

Sumario de la invención

[0007] En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un comprimido bruto que comprende asimadolina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio, donde el comprimido bruto carece de celulosa microcristalina y/o hipromelosa. La divulgación enseña que la composición farmacéutica, tal y como se ha descrito en el presente documento, puede ser de utilidad como medicamento.

Descripción detallada de la invención

[0008] Antes de describir con más detalle la presente invención, debe entenderse que esta invención no está limitada a formas de realización concretas descritas, ya que estas pueden, evidentemente, variar. También debe entenderse que la terminología empleada en el presente documento es para el objetivo de describir solo formas de realización concretas, y no está destinada a ser limitativa, puesto que el alcance de la presente invención quedará solo limitado por las reivindicaciones anexas.

[0009] A no ser que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende habitualmente un experto en la materia a la que pertenece la presente invención. Si una definición expuesta en esta sección es contraria o incoherente de otro modo con una definición expuesta en una patente, solicitud u otra publicación, la definición expuesta en esta sección prevalece sobre la definición incorporada por referencia en el presente documento.

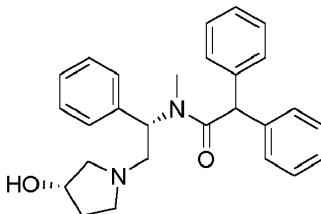
[0010] Según se utiliza en el presente documento y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares «un», «una», «el» y «la» incluyen referencias al plural a no ser que el contexto dicte claramente lo contrario. Además, se indica que las reivindicaciones pueden estar redactadas para excluir cualquier elemento opcional. Como tal, esta afirmación está destinada a servir como base de antecedentes para el uso de dicha terminología exclusiva como «únicamente», «solo», etc., en relación con la enumeración de elementos reivindicados, o el uso de una limitación «negativa».

[0011] Tal y como se utilizan en el presente documento, los términos «incluyendo», «conteniendo» y «comprendiendo» se utilizan en su sentido abierto y no limitativo.

[0012] Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas proporcionadas en el presente documento no se califican con el término «aproximadamente». Se entiende que, tanto si el término «aproximadamente» se utiliza explícitamente como si no, cada cantidad proporcionada en el presente documento pretende hacer referencia a un valor real proporcionado, y esto también pretende hacer referencia a la aproximación a dicho valor determinado que se inferiría razonablemente en función de la experiencia en la materia, incluyendo equivalentes y aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor determinado. Siempre que se proporcione un rendimiento como porcentaje, dicho rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la que se proporciona el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que podría obtenerse bajo las condiciones estequiométricas concretas. Las concentraciones que se proporcionan como porcentajes se refieren a relaciones de masa, a no ser que se indique lo contrario.

[0013] A no ser que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende habitualmente un experto en la materia a la que pertenece la presente invención. A pesar de que cualquier método y material similar o equivalente a los que se han descrito en el presente documento puede utilizarse en la práctica o en el ensayo de la presente invención, a continuación, se describen los métodos y materiales preferidos. Todas las publicaciones mencionadas en el presente documento se incorporan aquí por referencia para dar a conocer y describir los métodos y/o materiales en relación con los cuales se citan las publicaciones.

[0014] La asimadolina es un compuesto con el nombre químico de N-metil-N-[(1S)-1-fenil-2-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]-2,2-difenilacetamida. La estructura de la asimadolina se muestra abajo.



[0015] El clorhidrato de asimadolina existe en diversos polimorfos cristalinos, incluyendo las Formas II y IV (véase U.S. 6,060,504).

[0016] Salvo que se indique otra cosa, los métodos y técnicas de las presentes formas de realización se llevan a cabo generalmente conforme a métodos convencionales bien conocidos en la técnica y según lo descrito en diversas referencias generales y más específicas que se citan y se discuten a lo largo de la presente memoria.

[0017] Se aprecia que ciertas características de la invención, que, para fines de claridad, se describen en el contexto de formas de realización separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única forma de realización. En cambio, varias características de la invención, que, en aras de la brevedad, se describen en el contexto de una única forma de realización, pueden proporcionarse también por separado o en cualquier subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de las formas de realización que pertenecen a ingredientes concretos de la formulación o a cantidades de ingredientes de la formulación se encuadran específicamente en la presente invención y se dan a conocer en el presente documento como si todas y cada una de las combinaciones se diera a conocer de manera individual y explícita.

Formas de realización representativas

[0018] La presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende asimadolina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio, donde el comprimido bruto carece de celulosa microcristalina y/o hipromelosa. En algunos preceptos, la composición carece de uno o más de glicolato sódico de almidón, carboximetilalmidón sódico reticulado, y almidón de maíz.

[0019] En algunas formas de realización, la sal farmacéuticamente aceptable de asimadolina es clorhidrato de asimadolina. En algunas formas de realización, el clorhidrato de asimadolina está en forma cristalina. En otras formas de realización, la asimadolina cristalina está en la Forma II o está en la Forma IV. En algunas formas de realización, la composición comprende entre 0,1 y 10,0 mg, o de 0,1 a 5,0 mg, o de 0,25 a 5,0 mg, o de 0,25 a 3,0 mg, o de 0,4 a 3,0 mg, o de 2,3 a 3,0 mg, o 0,5 mg, o de 2,5 a 2,8 mg de asimadolina (o una cantidad terapéuticamente equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) por unidad de dosificación (p. ej., por comprimido). En algunas formas de realización, la carga de fármaco de asimadolina es de un 1 a un 3 % en peso (en función del peso molecular de la base libre de asimadolina), o es de un 1,5 a un 2,5 % en peso, en relación con el peso del núcleo del comprimido (o comprimido bruto). Por ejemplo, en algunas formas de realización, la carga de fármaco de asimadolina es de un 2,0 %, 2,5 % o 3,0 % en relación con el peso del núcleo del comprimido (o comprimido bruto). En algunas formas de realización, la carga de fármaco de asimadolina es de un 2,5 % en un núcleo de comprimido de 100 mg (o comprimido bruto).

[0020] Una «sal farmacéuticamente aceptable» de asimadolina es una forma de sal que es no tóxica, biológicamente tolerable o biológicamente adecuada de otro modo para su administración al sujeto. Véase, en general, Berge *et al.*,

"Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las que son farmacológicamente efectivas y adecuadas para el contacto con los tejidos de sujetos sin toxicidad, irritación o respuesta alérgica indebida.

[0021] Entre los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de asimadolina incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrógeno-fosfatos, dihidrógenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, metilsulfonatos, propilsulfonatos, besilatos, xilenosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos y mandelatos. Otras sales farmacéuticamente aceptables adecuadas resultan conocidas para un experto en la materia. En algunas formas de realización, la forma salina es sal de clorhidrato de asimadolina.

[0022] Una sal farmacéuticamente aceptable de asimadolina puede prepararse mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de asimadolina con un ácido inorgánico, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico, etc., o con un ácido orgánico, como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, un ácido piranosidílico, como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un ácido alfa-hidroxi, como ácido mandélico, ácido cítrico o ácido tartático, un aminoácido, como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, como ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, como ácido laurilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico, o cualquier mezcla compatible de ácidos, y cualquier otro ácido y mezcla de los mismos que se considere como equivalentes o sustitutos aceptables a la luz del nivel de experiencia ordinario en esta tecnología.

[0023] En algunas formas de realización, la lactosa monohidrato es una lactosa monohidrato secada por atomización o es lactosa monohidrato granulada, o es una mezcla de estas. En algunas formas de realización, la lactosa monohidrato granulada tiene una distribución granulométrica de al menos un 99 % menos de 250 μm , al menos un 96 % menos de 150 μm , al menos un 90 % menos de 100 μm , y/o un 50-65 % menos de 45 μm (p. ej., Pharmatose 200M, DMV-Fonterra). En algunas formas de realización, la lactosa monohidrato secada por atomización tiene una distribución granulométrica de no más del 15 % menos de 45 μm , 30-60 % menos de 100 μm , y/o al menos un 98 % menos de 250 μm (p. ej., SuperTab 11SD, DMV-Fonterra). La distribución granulométrica puede medirse mediante cualquier método adecuado conocido por un experto en la materia, tales como, por ejemplo, métodos de tamizado, como tamiz con chorro de aire o tamiz sónico, o métodos de dispersión de luz, como dispersión de luz láser.

[0024] En algunas formas de realización, la lactosa monohidrato es entre un 80 y un 97 % en peso, o entre un 85 y un 97 % en peso, o entre un 85 y un 90 % en peso, o entre un 90 y un 97 % en peso, o entre un 92 y un 97 % en peso, o entre un 93 y un 96 % en peso de la composición. En algunas formas de realización, la composición comprende entre un 7 y un 15 % en peso, o entre un 8 y un 12 % en peso, o entre un 9 y un 10 % en peso, o un 9,5 % en peso de lactosa monohidrato granulada. En otras formas de realización, la composición comprende entre un 60 y un 90 % en peso, o entre un 70 y un 90 % en peso, o entre un 80 y un 90 % en peso, o entre un 83 y un 88 % en peso de lactosa monohidrato secada por atomización.

[0025] En algunas formas de realización, la asimadolina o una sal farmacéuticamente aceptable y lactosa monohidrato secada por atomización juntas en una cantidad total de entre un 85 y un 88 %, o entre un 86 y un 87 %, o entre un 86,6 y un 87 %, o 86,8 % de la composición en peso. En otras formas de realización, la cantidad de asimadolina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y de lactosa monohidrato total es de un 90 a un 97 % en peso, o de un 92 a un 97 % en peso, o de un 95 a un 97 % en peso, o un 95 % en peso, o un 96 % en peso, o un 96,1 %, 96,2 %, 96,3 %, 96,4 %, o 96,5 % en peso, o 97 % en peso.

[0026] La composición comprende, además, un desintegrante. El desintegrante es croscarmelosa de sodio (por ejemplo, un desintegrante de carboximetilcelulosa de sodio internamente reticulado, como Kiccolate ND-2HS, Asahi Kasei Chemicals) o crospovidona (polivinil N-pirrolidona reticulada, o PVP). En algunas formas de realización, la composición comprende entre un 1 y un 10 % en peso, o de un 1 a un 5 % en peso, o de un 2 a un 4 % en peso, o un 3 % en peso, o un 2,7 %, 2,8 %, 2,9 %, 3,0 %, 3,1 %, 3,2 % o 3,3 % en peso del desintegrante, tal como croscarmelosa de sodio o como crospovidona.

[0027] La composición comprende, además, un deslizante. El deslizante es dióxido de silicio coloidal (también conocido como ácido silícico anhidro). En otras formas de realización, la composición comprende entre un 0,05 % y un 3 % en peso, o entre un 0,1 % y un 1 % en peso, o entre un 0,1 % y un 0,5 % en peso, o un 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 o 0,5 % en peso del deslizante o dióxido de silicio coloidal. En algunas formas de realización, el dióxido de silicio coloidal presenta un diámetro medio de 3 a 4 μm , o de 3 a 3,5 μm , o 3,2 μm . En algunas formas de realización, el dióxido de silicio coloidal tiene un pH de 5,5 a 8,5, o de 6,0 a 8,0.

[0028] La composición comprende, además, un lubricante. El lubricante es estearato de magnesio. En algunas formas de realización, la composición comprende entre un 0,2 % y un 2 % en peso, o entre un 0,2 y un 1 % en peso, o entre un 0,2

y un 0,8 % en peso, o entre un 0,3 % y un 0,7 % en peso, o entre un 0,4 % y un 0,6 % en peso, o un 0,3, 0,4, 0,5, 0,6 o 0,7 % en peso.

[0029] La composición farmacéutica está en forma de comprimido. En algunas formas de realización, los comprimidos se forman mediante granulación en seco o compresión directa. En algunas formas de realización, los comprimidos se forman mediante granulación en seco. En otras formas de realización, los comprimidos se forman mediante compresión directa. En algunas formas de realización, los comprimidos por compresión directa se comprimen a una dureza de 29,42-68,65 N (3 a 7 kp), o 34,32-68,65 N (3,5 a 7 kp), o 34,32-53,94 N (3,5 a 5,5 kp), o 39,23 - 49,03 N (4 a 5 kp), o 49,03 N (5 kp), o 58,84-68,65 N (6 a 7 kp), o 64,72 N (6,6 kp). Los niveles de dureza objetivo se consiguen, por ejemplo, utilizando una prensa de comprimidos. En la Farmacopea de Estados Unidos (USP) <1217> y en la Farmacopea Europea (EP) C. 2.9.8 se describen métodos para determinar la fuerza de rotura de los comprimidos, que normalmente se denomina «dureza». La dureza se prueba normalmente utilizando un probador de dureza, como un probador de dureza Schleuniger (Pharmatron).

[0030] Los comprimidos se forman en comprimidos brutos, que pueden estar recubiertos opcionalmente con un recubrimiento de comprimido. En algunas formas de realización, el recubrimiento comprende un pigmento, tal como un óxido de hierro (Fe_2O_3). Los óxidos de hierro adecuados incluyen sesquióxido de hierro amarillo u óxido de hierro rojo. En otras formas de realización, el recubrimiento comprende sesquióxido de hierro amarillo. En otras formas de realización, el recubrimiento comprende sesquióxido de hierro amarillo, hipromelosa y óxido de titanio. En algunas formas de realización, el recubrimiento es de un 1 % a un 5 %, o de un 2 % a un 4 %, o un 2 %, 3 % o 4 % de peso añadido al comprimido bruto. A modo de ejemplo, un comprimido bruto con un peso total de 100 mg al que se le añade un recubrimiento del 1 % al 5 % en peso da como resultado un comprimido recubierto con un peso de 101 a 105 mg. En algunas formas de realización, el sesquióxido de hierro amarillo en el recubrimiento es de un 0,02 a un 3,5 %, o de un 0,02 a 0,06 %, o un 0,04 %, o de un 2 a un 4 %, o un 2 %, o un 3 %, o un 4 % de peso añadido al comprimido bruto.

[0031] En algunas formas de realización, los comprimidos recubiertos presentan una tasa de disolución de al menos un 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 o un 99 % tras 15 min, o 30 min, o 45 min, según lo medido en, por ejemplo, 900 ml de 0,1 N HCl a 50 rpm de velocidad de las palas. En algunas formas de realización, los comprimidos recubiertos presentan una tasa de disolución de al menos un 97 % a los 15, 30 o 45 min. El análisis de disolución se realiza conforme a USP<711>, utilizando el Aparato 2 (palas). Un perfil de liberación inmediato está caracterizado por una tasa de liberación de más de un 80 % disuelta en 1 hora.

[0032] En algunos preceptos, los comprimidos recubiertos tienen un contenido de humedad (agua) de un 4 a un 5,5 %, o de un 4,5 a un 5 %, o de un 4,7 a un 5 %, o un 4,8 % en peso.

[0033] En algunas formas de realización, para los comprimidos antes del recubrimiento («comprimidos brutos»), la asimadolina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta (como sal de clorhidrato) y lactosa monohidrato (lactosa granulada, lactosa secada por atomización o una mezcla de estas) juntas comprenden entre un 90 y un 98 %, o de un 93 a un 98 %, o de un 95 a un 98 %, o de un 96 a un 97 % de la composición en peso. En algunas formas de realización, los comprimidos brutos comprenden entre un 2 y un 4 % en peso de croscarmelosa de sodio. En algunas formas de realización, los comprimidos brutos comprenden entre un 0,25 y un 0,75 %, o entre un 0,4 y un 0,6 %, o un 0,5 % en peso de estearato de magnesio. En otras formas de realización, los comprimidos brutos comprenden de un 0,1 a un 0,3 %, o un 0,2 % de dióxido de silicio coloidal.

[0034] En cada forma de realización descrita en el presente documento, la composición (por ejemplo, comprimidos brutos o comprimidos finales) carece de celulosa microcristalina y/o hipromelosa. En algunas formas de realización, la composición (por ejemplo, comprimidos brutos o comprimidos finales) carece de celulosa microcristalina. En otras formas de realización, la composición (por ejemplo, comprimidos brutos o comprimidos finales) carece de hipromelosa. En otras formas de realización, la composición carece de celulosa microcristalina e hipromelosa (por ejemplo, comprimidos brutos o comprimidos finales).

Formulaciones comparativas

[0035] Como se muestra en el Ejemplo comparativo A que se muestra abajo, se prepararon composiciones que comprenden clorhidrato de asimadolina, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina (MCC), hipromelosa 290, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio utilizando un método de granulación húmeda. Sin embargo, los comprimidos resultantes eran propensos a reendurecerse, lo que derivaba en pobres tasas de desintegración después de entre seis meses y un año de almacenamiento, y si los niveles de desintegrante aumentaron para hacer frente al reendurecimiento, los comprimidos resultantes tendieron a desintegrarse durante el proceso de recubrimiento del comprimido. Además, como se muestra en la sección de Ejemplos más abajo, los comprimidos que se produjeron mediante este método generaron resultados de estabilidad inaceptables durante el almacenamiento. Además, se descubrió que la MCC se une a la asimadolina, limitando la capacidad de analizar la formulación para propiedades de liberación de fármacos.

[0036] Los comprimidos formados por compresión directa o granulación húmeda con clorhidrato de asimadolina y lactosa monohidrato en combinación con glicolato de almidón de sodio (carboximetilalmidón de sodio), carboximetilalmidón de sodio reticulado, almidón de maíz o polivinilpirrolidona (p. ej., Kollidon® CL) como desintegrante, hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa, por ejemplo, METHOCEL® E15) como agente aglutinante, estearato de magnesio o dibehenato de glicerilo (p. ej., COMPRITOL® 888 ATO) como lubricante, y sílice pirogenada hidrófila (p. ej., AEROSIL® 200) como deslizante,

produjeron formulaciones con tasas de desintegración que superaban los 15 minutos, que eran poco deseables para una forma de dosificación de liberación inmediata. En concreto, los comprimidos preparados por compresión directa o granulación húmeda con lactosa monohidrato y uno o más de glicolato de almidón de sodio, polivinilpirrolidona y almidón de maíz tenían, de forma inaceptable, largas tasas de desintegración para una formulación de liberación inmediata desde aproximadamente seis hasta más de 15 minutos.

[0037] Los intentos para preparar comprimidos a través de compresión directa o granulación de mezclas a base de fosfato, hidrógeno y calcio proporcionaron comprimidos con tasas bajas de rotura y altas de desintegración, bajo contenido (75-90 %) y bajas tasas de liberación (menos del 90 % tras 30 minutos). Los intentos de adyuvantes para las formulaciones de fosfato, hidrógeno y calcio incluían sal sódica de almidón de carboximetilo, carboximetilalmidón de sodio reticulado, Avicel PH200®, polivinilpirrolidona (KOLLIDON® CL), estearato de magnesio y/o AEROSIL® 200.

Formas de realización adicionales

[0038] Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden comprender, además, uno o más excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables. Un excipiente farmacéuticamente aceptable es una sustancia que no es tóxica ni biológicamente adecuada de otro modo para su administración a un sujeto. Dichos excipientes facilitan la administración de los compuestos descritos en el presente documento y son compatibles con el ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse utilizando técnicas de composición conocidas o que pueden estar disponibles para los expertos en la materia.

[0039] Las composiciones descritas en el presente documento están formuladas para administración oral. Los comprimidos orales pueden incluir el principio activo mezclado con excipientes compatibles farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Los rellenos inertes adecuados incluyen carbonato de sodio y calcio, fosfato de sodio y calcio, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol y similares. Si se desea, los comprimidos pueden estar recubiertos con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retrasar la absorción en el tracto gastrointestinal, o pueden estar recubiertos con un recubrimiento entérico.

[0040] En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas según la invención son composiciones estériles, incluyendo composiciones que son conformes a regulaciones nacionales y locales que gobiernan tales composiciones.

Métodos de realización

[0041] La divulgación también da a conocer métodos de realización de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. En algunos preceptos, el método de realización comprende: (a) mezcla en seco de asimadolina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta con lactosa monohidrato, el desintegrante y el deslizante para formar una primera mezcla mezclada; (b), molienda de la primera mezcla mezclada (opcionalmente con un tamiz en cono) para formar una mezcla molida; (c) mezcla en seco de la mezcla molida para formar una segunda mezcla mezclada; (d) mezcla en seco de la segunda mezcla mezclada con el lubricante para formar una tercera mezcla mezclada; y (e) compresión de la tercera mezcla mezclada en comprimidos brutos.

[0042] En algunos preceptos, el método de realización comprende un proceso de compresión directa. En otros preceptos, los comprimidos se forman mediante una prensa giratoria.

[0043] Los métodos de realización comprenden, además, opcionalmente, el recubrimiento de los comprimidos brutos para realizar comprimidos recubiertos. En tales formas de realización, el método comprende, además: (f) recubrimiento de los comprimidos brutos, donde el recubrimiento comprende un óxido de hierro y, opcionalmente, dióxido de titanio.

[0044] En algunos preceptos, particularmente para composiciones con asimadolina entre 0,1 mg y 1,0 mg p/p por comprimido, el método incluye una etapa de premezcla adicional para mejorar la uniformidad, comprendiendo la mezcla de asimadolina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta en una relación 1:10 p/p con lactosa monohidrato para generar una mezcla de asimadolina que se utiliza, a continuación, en la etapa (a) anterior. En algunos preceptos, la lactosa monohidrato utilizada en la etapa de premezcla es lactosa monohidrato granulada.

Métodos de tratamiento (para fines de antecedentes)

[0045] Según se utiliza en el presente documento, los términos «tratar» y «tratamiento» abarcan tanto un tratamiento «preventivo» como «curativo». El tratamiento «preventivo» para una enfermedad o afección médica pretende indicar una postergación del desarrollo de la enfermedad o afección médica, suprimiendo síntomas de la enfermedad o afección que puedan aparecer, o reduciendo el riesgo de desarrollo o recurrencia de la enfermedad, afección médica o síntoma de esta. El tratamiento «curativo» incluye la reducción de la gravedad o la supresión del empeoramiento de una enfermedad o afección existente, incluyendo un síntoma de esta. Por lo tanto, el tratamiento incluye la mejoría o prevención del empeoramiento de síntomas existentes de la enfermedad, la prevención de la aparición de síntomas adicionales, la mejoría o prevención de las causas sistémicas subyacentes de los síntomas, la inhibición de la afección o enfermedad, por ejemplo, la detención del desarrollo de la afección o enfermedad, el alivio de la afección o enfermedad, la provocación del retroceso de la afección o enfermedad, el alivio de una afección secundaria provocada por la enfermedad o afección, o la detención de los síntomas de la enfermedad o afección.

[0046] El término «sujeto» se refiere a un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, tal como un humano, o un mamífero mascota, tal como un gato, un perro o un caballo.

[0047] En los métodos de tratamiento, una «cantidad efectiva» implica una cantidad o dosis suficiente para lograr generalmente el beneficio terapéutico deseado en sujetos que necesitan dicho tratamiento. Las cantidades o dosis efectivas de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden ser constatadas mediante métodos rutinarios, tales como modelado, aumento de dosis, o ensayos clínicos, teniendo en cuenta factores rutinarios, por ejemplo, el modo o vía de administración o suministro del fármaco, la farmacocinética del agente, la gravedad y el transcurso de la enfermedad o afección, el estado de salud del sujeto, la afección, y el peso, así como la valoración del médico que lo trate. Un ejemplo de dosis se encuentra en el intervalo de entre 0,01 y 25 mg/kg por dosis, o entre 0,1 y 10 mg por dosis, o entre 0,1 y 5 mg por dosis, o de 0,5 mg por dosis, o entre 2,5 y 3,0 mg por dosis. En un día determinado, se le pueden proporcionar a un paciente una, dos, tres o cuatro dosis (p. ej., BID, TID, QID).

[0048] Una vez se ha producido la mejoría de la enfermedad o afección del paciente, o un síntoma de esta, la dosis puede ajustarse para el tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse en función de los síntomas, hasta un nivel en el que el efecto terapéutico o profiláctico deseado se mantiene. Evidentemente, si los síntomas se han aliviado hasta un nivel apropiado, puede cesar el tratamiento. Sin embargo, los pacientes pueden requerir un tratamiento intermitente a largo plazo en caso de recurrencia de cualquiera de los síntomas. Los pacientes también pueden requerir un tratamiento crónico a largo plazo.

[0049] Una enfermedad o afección mediada por la actividad del receptor opioide kappa incluye, por ejemplo, hiperalgesia, hiperalgesia relacionada con la inflamación, edema cerebral, hipoxia, daño isquémico, dolor, hipersensibilidad al dolor, neurodermatitis, un trastorno de la motilidad intestinal, íleo posoperatorio, picazón, prurito, un trastorno dermatológico alérgico, un trastorno reumático, un trastorno inflamatorio intestinal, síndrome del intestino irritable (IBS, incluyendo las formas de diarrea predominante y alternancia entre estreñimiento y diarrea (IBS-D e IBS-A)), diarrea, náuseas, dispepsia no asociada a una úlcera, una enfermedad intestinal funcional, dolor abdominal funcional, flatulencias o gases funcionales, estreñimiento funcional, estreñimiento, bloqueo, un trastorno de motilidad crónico, neuropatía, neuropatía periférica y neuropatía diabética. En algunos aspectos, la enfermedad o afección mediada por la actividad del receptor opioide kappa es prurito o picazón. En algunas formas de realización, el prurito o picazón está asociado con otra enfermedad o afección, tal como una afección dermatológica o una afección sistémica. Las afecciones dermatológicas que están asociadas con el prurito o picazón incluyen xerosis, dermatitis atópica, urticaria, psoriasis, ataque de artrópodo, mastocitosis, dermatitis herpetiforme, pénfigo, piel seca, sarna, eccema, piojos, varicela, urticaria y reacciones alérgicas a sustancias externas (incluyendo reacciones a la hiedra venenosa, lana, sustancias químicas, jabones, cosméticos, etc.). Las afecciones sistémicas asociadas con el prurito o la picazón incluyen enfermedad hepática, enfermedad celíaca, fallo renal, anemia por deficiencia de hierro, problemas de tiroides, cáncer, leucemia, linfoma, trastornos del sistema nervioso, esclerosis múltiple, diabetes *mellitus*, nervios pinzados, culebrilla (herpes zóster), embarazo y reacciones a sustancias ingeridas (tales como fármacos o alimentos). En algunos preceptos, la composición farmacéutica comprende entre 2,5 mg y 3 mg de clorhidrato de asimadolina, para el tratamiento del prurito. En algunos preceptos, la composición farmacéutica se administra una vez al día, o se administra dos veces al día.

Combinaciones de fármacos

[0050] Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden utilizarse en combinación con uno o más principios activos adicionales. Otros principios activos adicionales incluyen otras sustancias terapéuticas o agentes que son activos en la misma diana que la asimadolina, o en una diana distinta asociada con la enfermedad, o que mitigan efectos adversos. Dichas combinaciones pueden servir para aumentar la eficacia, mejorar otros síntomas de la enfermedad, reducir uno o más efectos secundarios, o reducir la dosis requerida de asimadolina que se va a administrar. El uno o más principios activos adicionales pueden administrarse en una composición farmacéutica separada o pueden incluirse con asimadolina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta en una única composición farmacéutica según lo descrito en el presente documento. El uno o más principios activos adicionales pueden administrarse simultáneamente, antes, o después de la administración de una composición farmacéutica de asimadolina.

[0051] Por ejemplo, los principios activos adecuados para la combinación con las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen medicaciones prescritas para dermatitis atópica, psoriasis y otras afecciones de la piel asociadas con prurito o picazón, tales como esteroides, antihistamínicos, anestésicos tópicos, retinoides tópicos, acitretina, agentes antiinflamatorios, hidrocortisona, betametasona, triamcinolona, antihistamínicos, hidroxicina, difenhidramina, inmunomoduladores, ciclosporina, metotrexato, tacrolimus, azatioprina, micofenolato, agentes antivirales, aciclovir, antibióticos, cefalexina, penicilina (y derivados de estos), clindamicina, mupirocina, trimetoprima, sulfametoxazol, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, bloqueadores TNF-alfa (como certolizumab pegol, etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, interleucina 12/23, ustekinumab, interleucina 17-A, secukinumab y apremilast).

Ejemplos

[0052] Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar, pero no para limitar, la invención.

Ejemplo 1 Preparación de comprimidos mediante mezcla en seco y compresión directa

[0053] Etapla 1. Preparación de comprimidos brutos. Los comprimidos brutos se produjeron utilizando los siguientes ingredientes y proporciones. Los comprimidos de asimadolina de 2,5 mg contienen 2,72 mg de clorhidrato de asimadolina (equivalente a 2,5 mg de asimadolina de base libre).

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)	Cantidad del lote (g) 650.000 comprimidos
Clorhidrato de asimadolina	2,72	280,0
Lactosa monohidrato (Pharmatose 200M)	9,50	978
Lactosa monohidrato (SuperTab 11SD)	84,08	8655
Croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol)	3,00	309
Estearato de magnesio (MF-2-V)	0,5	51
Dióxido de silicio coloidal (Cab-O-Sil M5-P)	0,2	21
Total:	100,0	10294

- 5 **[0054]** Una porción de SuperTab 11SD se cargó en un mezclador en V de 1 pie cúbico y se mezcló durante 1 min a 18 rpm. El HCl de asimadolina (2,5 mg de equivalente de base libre), Pharmatose 200M, croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio coloidal y el resto de SuperTab 11SD se cargaron secuencialmente en el mezclador en V y se mezclaron durante 5 min a 18 rpm. La premezcla resultante se descargó y pasó a través de un tamiz cónico Comil 197S (pantalla de 813 micras, malla 20, p/n 2A032R02528), con aproximadamente 1400 rpm de velocidad de impulsor. El material cribado se
- 10 cargó de nuevo en el mezclador en V y se mezcló de 15 a 30 min a 18 rpm. El fármaco se distribuyó uniformemente a través de la mezcla según lo confirmado por el análisis de uniformidad de la mezcla. Se añadió estearato de magnesio a la mezcla, y posteriormente se mezcló con lubricación durante 3 min. La mezcla final se comprimió en comprimidos con una dureza de 24,52 N (2,5 kp), 49,03 N (5 kp) o 64,72 N (6,6 kp) en una prensa de comprimido (Kikusui Libra, estación 36) con los siguientes límites en el proceso.

Parámetro	Objetivo	Intervalo real
Peso del comprimido	100 mg	95-100
Dureza	49,03 N (5 kp)	NLT 39,23 N (4 kp)
Grosor	2,7 mm	2,4 - 3,0 mm
Desintegración	NMT 10 min	
Friabilidad	NMT 1,0 % tras 100 gotas	51
*NLT = no menos de; NMT = no más de		

- 15 **[0055]** Etapla 2. Preparación de comprimidos recubiertos. Los siguientes ingredientes y cantidades se utilizan para preparar comprimidos recubiertos.

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)	Cantidad del lote (g)
Comprimidos brutos	100,0	10294
Amarillo Opadry (03A120007)	3,0	309

[0056] Los comprimidos brutos se recubrieron pulverizando con una suspensión acuosa de Opadry Yellow (comprendiendo sesquióxido de hierro amarillo) en agua utilizando una bandeja de recubrimiento con ventilación lateral perforada convencional, por ejemplo, una máquina de recubrimiento AQC-100FX (Freund Corp.) en condiciones operativas que resultan familiares para un experto en la materia del recubrimiento de comprimidos con película acuosa. Los ajustes de parámetros de recubrimiento adecuados para formulaciones de recubrimiento de este tipo y proceso resultan conocidos para los expertos en la materia y se describen en la literatura de la industria. Los comprimidos se recubrieron hasta una ganancia de peso objetivo del 2 %, 3 % o 4 %, con un intervalo objetivo de 3-4 %.

[0057] Los comprimidos finales se analizaron para disolución en 900 ml de 0,1 N HCl a una velocidad de palas de 50 rpm. Tras 15 minutos, se obtuvieron resultados de disolución de 93,6 % (1,9 % de desviación estándar relativa (DER)), 96,9 % (2,6 % de DER) y 90,8 % (2,2 % DER). Tras 30 min, se obtuvieron resultados de disolución de 96,6 % (0,6 % de DER), 99,3 % (3,2 % de DER) y 96,2 % (1,4 % de DER), y tras 45 min, se obtuvieron resultados de disolución de 97,1 % (1,1 % de DER), 99,2 % (1,4 % de DER) y 97,1 % (1,0 % de DER).

[0058] El 4 % de los comprimidos recubiertos finales tenía un contenido de humedad mediante análisis de Karl Fischer de aproximadamente un 4,8 % p/p. El análisis de disolución del 4 % de los comprimidos recubiertos finales proporcionó un 97,3 % (0,8 %) de disolución a los 15 min, 97,7 % (1,4 % de DER) a los 30 min y 97,4 % (0,8 % de DER) a los 45 min.

Ejemplo 2 Preparación de comprimidos mediante granulación en seco (antecedentes).

[0059] Etapas 1: Preparación de comprimidos brutos. Los comprimidos se produjeron utilizando los siguientes ingredientes y proporciones.

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)	Cantidad del lote (g) 650.000 comprimidos
Clorhidrato de asimadolina	0,5	325,0
Lactosa monohidrato (Pharmatose 200M)	9,5	6175,0
Lactosa monohidrato (SuperTab 11SD)	86,3	56095
Croscarmelosa de sodio (Kiccolate ND-2HS)	3,0	1950,0
Estearato de magnesio	0,5	325,0
Ácido silícico (anhidro) (Adsolider-101)	0,2	130,0
Total:	100,0	65000

[0060] Se premezcló clorhidrato de asimadolina (0,5 mg de equivalente de asimadolina de base libre, proporcionada como clorhidrato de asimadolina) y Pharmatose 200M, y se tamizó en un tamiz cónico (Comil QC-197S, Powrex) con un impulsor circular, pantalla de 0,457 mm, y velocidad de rotación del impulsor de 2400 min⁻¹ (frecuencia, 40 Hz), para formar la Premezcla 1. Alternativamente, el mezclado se puede conseguir con un tamiz. Se premezcló por separado cada uno del estearato de magnesio y Adsolider-101 con una porción del SuperTab 11SD. La mezcla de Adsolider-101/SuperTab 11SD se tamizó con un tamiz n.º 22 (dimensión nominal 710 µm). La Premezcla 1, la mezcla de estearato de magnesio/SuperTab 11SD, la mezcla de Adsolider-1/SuperTab 11SD, el resto del SuperTab 11SD y Kiccolate ND-2HS se combinaron en un mezclador de contenedor Bohle PM-200 (Kotobuki Engineering & Manufacturing Co., Ltd.) y se mezclaron durante 30 min a una velocidad de rotación de 8 rpm para producir gránulos de asimadolina.

[0061] Los gránulos de asimadolina se formaron en comprimidos de 100 mg utilizando una máquina de producción de comprimidos de prensa giratoria Aquarius C (Kikusui Seisakusho Ltd.), utilizando una mano y mortero (φ6,5 mm, 9,0R; superficie regular), con un alimentador de agitación, con disco giratorio (60 rpm) y cuchilla de agitación (30 rpm). Los comprimidos resultantes tenían una dureza de al menos 4 kg.

- 5 [0062] Etapla 2: Preparación de comprimidos recubiertos. Los siguientes ingredientes y cantidades se utilizan para preparar comprimidos recubiertos.

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)	Cantidad del lote (g)
Comprimidos brutos (0,5 mg activos)	100,0	60.000
Hipromelosa (TC-5R)	2,20	1430,0
Óxido de titanio	0,76	494,0
Sesquióxido de hierro amarillo S	0,04	26,0
Total:	103,0	1950,0

- 10 [0063] TC-5R es agua purificada estéril disuelta para generar una mezcla de hipromelosa. Se dispersó el óxido de titanio y sesquióxido de hierro amarillo S en agua purificada para generar una dispersión de óxido. El líquido de recubrimiento se prepara tamizando la dispersión de óxido utilizando un tamiz n.º 200 (dimensiones nominales: 75 µm), mientras que se
 15 añade a la mezcla de hipromelosa. La suspensión de recubrimiento resultante se aplica a los comprimidos brutos utilizando una bandeja de recubrimiento con ventilación lateral perforada convencional, por ejemplo, una máquina de recubrimiento AQC-100FS (Freund Corp.) en condiciones operativas que resultan familiares para un experto en la materia del recubrimiento de comprimidos con película acuosa. Los ajustes de parámetros de recubrimiento adecuados para formulaciones de recubrimiento de este tipo y proceso resultan conocidos para los expertos en la materia y se describen en la literatura de la industria.

- [0064] El análisis de estabilidad de comprimidos comparables realizados con manitol mostró un incremento en la cantidad de sustancias relacionadas (degradantes) en relación con la formulación de lactosa monohidrato. Además, se descubrió que Kiccolate ND-2HS mejoraba la estabilidad de la sustancia farmacológica en la formulación en relación con la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC LH-21).

- 20 [0065] Se llevó a cabo una prueba de fotoestabilidad para evaluar diferentes cantidades de TiO₂ en la mezcla de recubrimiento. Se seleccionó un nivel de TiO₂ de 0,76 mg por 100 mg de comprimido en función de estos resultados. Otros estudios de fotoestabilidad revelaron que la inclusión de sesquióxido de hierro amarillo S en el recubrimiento mejoró aún más la fotoestabilidad de la sustancia farmacológica en la formulación del comprimido. A partir de estos resultados, se seleccionó un nivel de 0,04 mg de sesquióxido de hierro amarillo S.

- 25 Ejemplo 3. Evaluación de antecedentes de estearato de magnesio y dureza del comprimido

[0066] Los comprimidos se formaron utilizando un alimentador de agitación a partir de una mezcla de los siguientes ingredientes:

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Clorhidrato de asimadolina	0,15
Lactosa monohidrato (Pharmatose 200M)	9,85
Lactosa monohidrato (SuperTab 11SD)	86,5
Croscarmelosa de sodio (Kiccolate ND-2HS)	3,0
Estearato de magnesio	0,5
Total:	100,0

[0067] Los comprimidos resultantes tenían una dureza de 4 kg f.

[0068] Los comprimidos de control comparativos se prepararon utilizando una mezcla de ingredientes tal y como se expone a continuación:

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Lactosa monohidrato (Pharmatose 200M)	10,0
Lactosa monohidrato (SuperTab 11SD)	86,8
Croscarmelosa de sodio (Kiccolate ND-2HS)	3,0
Estearato de magnesio	0,2
Total:	100,0

5 [0069] Los comprimidos resultantes tenían una dureza de 5 kg. La formación continua de comprimidos de esta formulación de control en una escala de 350.000 comprimidos (35 kg) proporcionó una dureza de comprimido de aproximadamente 5 kg.

Ejemplo 4 Evaluación de la inclusión de ácido silícico (antecedentes)

[0070] Se formaron comprimidos (100 mg) utilizando los siguientes ingredientes en una escala de 250.000 comprimidos (25 kg):

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Clorhidrato de asimadolina	0,15
Lactosa monohidrato (Pharmatose 200M)	9,85
Lactosa monohidrato (SuperTab 11SD)	86,3
Croscarmelosa de sodio (Kiccolate ND-2HS)	3,0
Estearato de magnesio	0,5
Ácido silícico (anhidro) (Adsolider-101)	0,2
Total:	100,0

10 [0071] El clorhidrato de asimadolina se mezcló en una bolsa con 1900 g de Pharmatose 200M y se tamizó a través de un tamiz cónico (Comil, diámetro de pantalla de 0,457 µm). Unos 562,5 g adicionales de Pharmatose 200M se tamizaron a través del tamiz cónico. Se premezcló Adsolider-101 con SuperTab 11SD y se tamizó con un tamiz de 710 µm. El estearato de magnesio se premezcló con SuperTab 11SD. Todos los materiales se mezclaron en un mezclador contenedor Bohle PM-200 (volumen del contenedor, 100 l) durante 30 min a 9 rpm. Los comprimidos producidos tenían una dureza de 6,2

kg. El procedimiento proporcionó una uniformidad de mezcla adecuada y una uniformidad del producto farmacéutico a través del lote. Los comprimidos resultantes tenían una dureza de 6,2 kg.

[0072] Los comprimidos brutos resultantes se recubrieron utilizando el método descrito en el Ejemplo 1, Etapa 2, con 2,2 mg de TC-5R, 0,76 mg de TiO₂, y 0,04 mg de sesquióxido de hierro amarillo S por 100 mg de comprimido, en un lote de 150.000 comprimidos. Los comprimidos resultantes tenían superficies lisas y una coloración uniforme.

Ejemplo 5. Preparación de comprimidos de clorhidrato de asimadolina de 0,03 mg (antecedentes)

[0073] Los comprimidos se prepararon en un lote de 210.000 comprimidos de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 4, utilizando los siguientes ingredientes:

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Clorhidrato de asimadolina	0,03
Lactosa monohidrato (Pharmatose 200M)	9,97
Lactosa monohidrato (SuperTab 11SD)	86,3
Croscarmelosa de sodio (Kiccolate ND-2HS)	3,0
Estearato de magnesio	0,5
Ácido silícico (anhidro) (Adsolider-101)	0,2
Total:	100,0

[0074] La uniformidad satisfactoria del producto farmacéutico se consiguió a través del lote.

Ejemplo 6. Preparación de comprimidos de clorhidrato de asimadolina de 0,5 mg (antecedentes)

[0075] Los comprimidos se prepararon en un lote de 225.000 comprimidos de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 4, utilizando los siguientes ingredientes:

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Clorhidrato de asimadolina	0,5
Lactosa monohidrato (Pharmatose 200M)	9,5
Lactosa monohidrato (SuperTab 11SD)	86,3
Croscarmelosa de sodio (Kiccolate ND-2HS)	3,0
Estearato de magnesio	0,5
Ácido silícico (anhidro) (Adsolider-101)	0,2
Total:	100,0

[0076] La uniformidad satisfactoria del producto farmacéutico se consiguió a través del lote.

[0077] Se preparó un lote de 650.000 (65 kg) de comprimidos utilizando el método anterior. Se mezcló clorhidrato de asimadolina (325,0 g) en una bolsa con 3 kg de Pharmatose 200M y se puso a través de un tamiz Comil (diámetro de pantalla de 0,457 µm). El resto de Pharmatose 200M se puso a través del tamiz Comil. El estearato de magnesio (325,0) se premezcló con SuperTab 11SD (3 kg). Se premezcló Adsolider-101 (130,0 g) con SuperTab 11SD (3 kg) y se tamizó con un tamiz de 710 µm. Todos los materiales se combinaron y se mezclaron durante 30 min a una velocidad de rotación de 8 rpm en un mezclador contenedor Bohle PM-200 (200 l de volumen del contenedor). Se formaron comprimidos utilizando una presión de comprimido Aquarius C (Kikusui Seisakush Ltd.), 10 kN, precarga, 5 kN, velocidad de rotación de placa giratoria, 60 rpm, velocidad de rotación de cuchilla de agitación, 30 rpm) a un tamaño de comprimido de ϕ 6,5 mm, 9,0R (superficie regular) y un grosor objetivo de 2,7 mm. Se obtuvieron resultados de uniformidad de mezclado satisfactoria y uniformidad de producto farmacéutico. La dureza del comprimido fue de 5,6 kg - 6,1 kg (Okada Seiko Co., Ltd.).

[0078] Los comprimidos brutos resultantes (600.000 comprimidos) se recubrieron utilizando el método descrito en el Ejemplo 1, Etapa 2, con 2,2 mg de TC-5R, 0,76 mg de TiO₂, y 0,04 mg de sesquióxido de hierro amarillo S por 100 mg de comprimido utilizando una máquina de recubrimiento AQC-100FS (Freund Corp.). Los comprimidos resultantes tenían superficies lisas y una coloración uniforme.

Ejemplo 7. Estudio de uniformidad de mezclado y dureza del comprimido (antecedentes)

[0079] Se había observado que, cuando el tiempo de mezclado se ajustó a 5 minutos, los comprimidos resultantes producidos inicialmente por el alimentador de agitación tenían una dureza de comprimido de aproximadamente 7 kg, pero después de haberse producido 5000 comprimidos, la dureza del comprimido había descendido hasta menos de 5 kg. Una potencial explicación para la variación fue la difusión insuficiente del estearato de magnesio, que se exacerbó mediante el uso del alimentador de agitación. Se emprendieron estudios de mezclado para determinar cómo evitar fluctuaciones en la dureza del comprimido a través de la producción en lote. Se prepararon comprimidos a una escala de 250.000 comprimidos (25 kg) con los ingredientes enumerados a continuación, sin clorhidrato de asimadolina, para evaluar la base del comprimido para la dureza adecuada y la uniformidad física de la mezcla.

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Lactosa monohidrato (Pharmatose 200M)	10,0
Lactosa monohidrato (SuperTab 11SD)	86,3
Croscarmelosa de sodio (Kiccolate ND-2HS)	3,0
Estearato de magnesio	0,5
Ácido silícico (anhidro) (Adsolider-101)	0,2
Total:	100,0

[0080] El estearato de magnesio se premezcló con SuperTab 11SD. Se premezcló Adsolider-101 con SuperTab 11SD y se tamizó con un tamiz de 710 µm. La Pharmatose 200M, la mezcla de estearato de magnesio/SuperTab 11SD, la mezcla de Adsolider-101/SuperTab 11SD, el resto de SuperTab 11SD y Kiccolate ND-2HS se colocaron en un mezclador contenedor Bohle PM-200 (volumen contenedor, 100 l). El material resultante se mezcló durante 30 minutos con muestreo para la dureza del comprimido a los 5 min (8,2 kg), 10 min (7,5 kg) y 20 min (6,7 kg), para lo cual se consiguió la producción de comprimidos utilizando un alimentador abierto. Tras 30 minutos de mezclado, se prepararon comprimidos con un alimentador abierto (proporcionando comprimidos con una dureza de 7,1 kg) y con un alimentador de agitación (proporcionando comprimidos con una dureza de 6,7 kg). La dureza del comprimido era de aproximadamente 7 kg tras mezclarse durante 20 min, y un mezclado adicional no provocó ninguna disminución adicional en la dureza del comprimido. Tras 20 min de mezclado, se observaron pequeños cúmulos que pueden haber sido de estearato de magnesio o Adsolider-101, que se disipó tras 30 minutos de mezclado.

Ejemplo 8 Estudios de estabilidad y selección de excipiente

[0081] A. Comprimidos no recubiertos (brutos). El efecto de la presencia o ausencia de diversos excipientes en la estabilidad de comprimidos no recubiertos se examinó en el contexto de los métodos de producción de comprimidos por granulación húmeda. Cada formulación que se muestra abajo contiene 0,15 mg de clorhidrato de asimadolina por comprimido. Los siguientes ingredientes se combinaron en polvos granulados iniciales y se formaron en comprimidos utilizando granulación húmeda.

Componente	A	B	C	D	E	F	G
Pharmatose 200M	72,65	92,85	72,65	69,65	72,65	89,85	89,85
Ceolus PH-101	20,2			20,2	20,2		

(Celulosa microcristalina)							
Almidón de maíz				20,2			
TC-5R (Hipromelosa)		3,0	3,0	3,0	3,0		3,0
HPC-L (Hidroxipropilcelulosa)						3,0	3,0
L-HPC LH-21 (Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución)					3,0		3,0
Subtotal de polvo granulado:		96,0	96,0	96,0	96,0	96,0	96,0

[0082] Los polvos granulados A-E se mezclaron además con los siguientes ingredientes.

Componente	A	B	C	D	E	F	G
Kiccolate ND-2HS	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0		
L-HPC LH-21				3,0		3,0	3,0
Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Subtotal de comprimidos recubiertos:	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

[0083] Los siguientes resultados de estabilidad se obtuvieron para los comprimidos no recubiertos resultantes. Las cifras proporcionadas son una cantidad total de ciertas sustancias relacionadas según lo calculado mediante HPLC.

Condiciones	A	B	C	D	E	F	G
2500 λ, 20 días	2,81	3,27	2,20	1,96	2,22	2,99	4,12
60 °C, 1 mes	2,55	1,58	2,84	3,74	2,31		

[0084] En el estudio de fotoestabilidad, la formulación de Pharmatose/almidón de maíz (C) produjo totales inferiores para las sustancias relacionadas que las formulaciones de Pharmatose/Ceolus (A) o Pharmatose (B). Para los agentes de desintegración, L-HPC LH-21 (D) produjo menores sustancias relacionadas que Kiccolate (E). Para los agentes aglutinantes, HPC-L (E) se desempeñó mejor que TC-5R (A). Para el desafío térmico, Pharmatose (B) se desempeñó mejor que las mezclas de Pharmatose/almidón de maíz (C) y Pharmatose/Ceolus (A), mientras que Kiccolate (A) se desempeñó mejor que L-HPC LH-21 (D).

[0085] Para evaluar los efectos de TC-5R and HPC-L como agentes aglutinantes en la estabilidad de los comprimidos, se prepararon las siguientes formulaciones. Cada formulación contenía 0,15 mg de clorhidrato de asimadolina por comprimido.

Componente	H	I
Pharmatose 200M	89,85	89,85
TC-5R	3,0	
HPC-L		3,0
L-HPC LH-21	3,0	3,0
Subtotal de polvo granulado:	96,0	96,0
L-HPC LH-21	3,0	3,0
Estearato de magnesio	1,0	1,0
Subtotal de comprimidos no recubiertos:	100,0	100,0
TC-5R	4,5	4,5
Óxido de titanio	1,9	1,9
Sesquióxido de hierro amarillo S	0,1	0,1
Macrogol 6000	0,5	0,5
Total de comprimidos recubiertos:	107,0	107,0

[0086] Los siguientes resultados de estabilidad se obtuvieron para los comprimidos (UC = no recubiertos; C = recubiertos). Las cifras proporcionadas son una cantidad total de ciertas sustancias relacionadas según lo calculado mediante HPLC.

Condiciones	H (UC)	I (UC)	H (C)	I (C)
2500 λ, 20 días	2,99	4,12	0,94	1,03
60 °C, 1 mes			2,98	3,86

[0087] La formulación de TC-5R produjo menores niveles de sustancias relacionadas en los estudios de fotoestabilidad y calor. El recubrimiento de los comprimidos sirvió para reducir los niveles de sustancias relacionadas en relación con los comprimidos no recubiertos para ambas formulaciones en el estudio de fotoestabilidad.

[0088] B. Comprimidos recubiertos. El efecto de la presencia o ausencia de diversos excipientes de recubrimiento en la estabilidad de comprimidos recubiertos se examinó en el contexto de los métodos de producción de comprimidos por granulación húmeda. Cada formulación que se muestra abajo contiene 0,15 mg de clorhidrato de asimadolina por comprimido. Los siguientes ingredientes se utilizaron para preparar polvos granulados iniciales que se formaron en comprimidos utilizando granulación húmeda y se recubrieron.

Componente	J	K	L	M
Pharmatose 200M	89,85	89,85	89,85	89,85
TC-5R	3,0	3,0	3,0	3,0
L-HPC LH-21	3,0	3,0	3,0	3,0
Subtotal de polvo granulado:	96,0	96,0	96,0	96,0
L-HPC LH-21	3,0	3,0	3,0	3,0

Estearato de magnesio	1,0	1,0	1,0	1,0
Subtotal de comprimidos no recubiertos:	100,0	100,0	100,0	100,0
TC-5R	2,0	2,0	4,0	4,5
Óxido de titanio	1,0	0,95	2,0	1,9
Sesquióxido de hierro amarillo S		0,05		0,10
Macrogol 6000 (PEG)	0,5	0,25	1,0	0,5
Total de comprimidos recubiertos:	103,5	103,25	107,0	107,0

[0089] Los siguientes resultados de fotoestabilidad se obtuvieron para los comprimidos recubiertos. Las cifras proporcionadas son una cantidad total de ciertas sustancias relacionadas según lo calculado por HPLC.

Condiciones	H	I	J	K
2500 λ, 20 días	4,65	1,61	4,34	0,94

Ejemplo comparativo A. Preparación de comprimidos mediante granulación húmeda

[0090] Los comprimidos de asimadolina se producen mediante granulación húmeda utilizando los siguientes ingredientes.

Ingrediente	Cantidad por comprimido
HCl de asimadolina	x mg
Lactosa monohidrato	109,2 - x mg (72,8 % - y %)
Celulosa microcristalina	30,3 mg (20,2 %)
Hipromelosa 2910	4,5 mg (3 %)
Agua (extraída durante la granulación)	60 mg
Croscarmelosa de sodio	4,5 mg (3 %)
Estearato de magnesio	1,5 mg (1 %)
Total:	150,0 mg

- 5 [0091] El clorhidrato de asimadolina, la lactosa monohidrato y la celulosa microcristalina se mezclaron a través de un tamiz de 1 mm para producir una base granulada. La hipromelosa (METHOCEL® E15) se dispersa en agua, y la mezcla resultante se agitó durante 30 min para garantizar el hinchamiento y la disolución completa. Una vez completada la
- 10 agitación, la solución se deja reposar para que la espuma producida disminuya. La dispersión de hipromelosa acuosa se pulverizó en la base granulada de asimadolina. El granulado resultante se deshidrata en un secador de lecho fluido WSG. La extensión de la granulación afecta a la fluidez del granulado, la distribución de la sustancia activa y el perfil de liberación. La croscarmelosa de sodio y el estearato de magnesio se mezclan y se tamizan a través de un tamiz de 1 mm. El granulado seco y la mezcla de croscarmelosa se mezclan en un mezclador Turbula. El tiempo de mezclado es importante para garantizar una distribución uniforme de sustancia activa y adyuvante, con efectos en la capacidad de compresión, distribución y perfil de liberación. Los comprimidos se producen utilizando una prensa giratoria.
- 15 [0092] Los comprimidos se recubren en una Accela Cota con un líquido de recubrimiento preparado a partir de TC-5R (1,695 mg por 150 mg de comprimido), dióxido de titanio.

[0093] En un ejemplo concreto (Ejemplo comparativo A1), la formulación de granulación húmeda incluye: 0,5 mg de asimadolina (en forma de clorhidrato de asimadolina), 108,7 mg de lactosa monohidrato (72 %), 30,3 mg de celulosa microcristalina, 4,5 mg de hipromelosa 2910, 4,5 mg de croscarmelosa de sodio y 1,5 mg de estearato de magnesio.

5 Ejemplo 9 Estudios de estabilidad

[0094] Se realizaron estudios de estabilidad a largo plazo sobre la formulación de mezcla en seco del Ejemplo 1 y la formulación de granulación húmeda del Ejemplo comparativo A1.

Condiciones	Ejemplo 1 Degradantes (RRT (min), % mediante HPLC)	Ejemplo A1 Degradantes (RRT (min), % mediante HPLC)
25 °C/60 ± 5 % RH (3 meses)	Todo por debajo del nivel de cuantificación (0,05 %)	RRT (1,27), 0,09 RRT (1,33), 0,10 RRT (1,36), 0,14 RRT (1,74), 0,06 RRT (1,92), 0,12 TOTAL: 0,5
40 °C/75 ± 5 % RH (3 meses)	Todo por debajo del nivel de cuantificación (0,05 %)	RRT (1,27), 0,17 RRT (1,33), 0,26 RRT (1,36), 0,40 RRT (1,74), 0,07 RRT (1,93), 0,08 TOTAL: 1,0
25 °C/60 ± 5 % RH (9 meses)	Todo por debajo del nivel de cuantificación (0,05 %)	Lote A: RRT (0,64), 0,06 RRT (0,73), 0,08 RRT (0,86), 0,07 RRT (1,18), 0,10 RRT (1,22), 0,05 RRT (1,27), 0,07 RRT (1,33), 0,20 RRT (1,36), 0,18 RRT (1,74), 0,06 TOTAL: 0,9 Lote B: RRT (0,64), 0,05 RRT (1,17), 0,10 RRT (1,27), 0,05 RRT (1,33), 0,14 RRT (1,35), 0,19 RRT (1,74), 0,07 TOTAL: 0,6

ES 2 906 979 T3

Condiciones	Ejemplo 1 Degradantes (RRT (min), % mediante HPLC)	Ejemplo A1 Degradantes (RRT (min), % mediante HPLC)
25 °C/60 ± 5 % RH (12 meses)	RRT (1,47), 0,05 TOTAL: 0,1	
25 °C/60 ± 5 % RH (48 meses)		RRT (0,64), 0,08 RRT (0,67), 0,14 RRT (1,27), 0,21 RRT (1,33), 0,96 RRT (1,35), 0,70 RRT (1,73), 0,06 TOTAL: 2,2

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende un comprimido bruto que comprende asimadolina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio, donde el comprimido bruto carece de celulosa microcristalina y/o hipromelosa.
- 5 2. Composición según la reivindicación 1, donde los comprimidos brutos están recubiertos con un recubrimiento de comprimido que comprende un pigmento de óxido de hierro.
3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde los comprimidos brutos comprenden asimadolina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio, donde la asimadolina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta es de 0,25 a 3,0 mg por comprimido y la asimadolina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la lactosa monohidrato juntas componen del 80 al 97 % en peso, o del 85 al 97 % en peso, o del 85 al 90 % en peso, o del 90 al 98 %, o del 93 al 98 %, o del 95 al 98 %, o del 96 al 97 % en peso de la composición.
- 10 4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la asimadolina está presente en una carga de fármaco del 1 al 3 % en peso en relación con el peso del comprimido bruto.
- 15 5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde los comprimidos brutos comprenden entre un 2 y un 4 % en peso de croscarmelosa de sodio.
6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde los comprimidos brutos comprenden entre un 0,25 y un 0,75 %, o entre un 0,4 y un 0,6 %, o un 0,5 % en peso de estearato de magnesio.
- 20 7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde los comprimidos brutos comprenden entre un 0,1 y un 0,3 %, o un 0,2 % de dióxido de silicio coloidal.
8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde los comprimidos brutos se preparan mediante mezcla en seco y compresión directa del comprimido.
9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde los comprimidos brutos o recubiertos presentan una tasa de disolución de al menos un 95, 96, 97, 98, o 99 % después de 15, 30, o 45 minutos.
- 25 10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde los comprimidos brutos preparados mediante compresión directa se comprimen a una dureza de 29,42-68,65 N (3 a 7 kp), o 34,32-68,65 N (3,5 a 7 kp), o 34,32-53,94 N (3,5 a 5,5 kp), o 39,23 - 49,03 N (4 a 5 kp), o 49,03 N (5 kp), o 58,84-68,65 N (6 a 7 kp), o 64,72 N (6,6 kp) de dureza.