

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 742 400**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/46** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2013 PCT/GB2013/053356**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14096828**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2013 E 13821906 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 2934494**

54 Título: **Formulación farmacéutica de N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]benzamida**

30 Prioridad:

**21.12.2012 US 201261740520 P**

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

**14.02.2020**

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)  
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**BAKER, NOEL ALAN WELDON y  
MISTRY, ALPESH**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 742 400 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

Formulación farmacéutica de N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il]benzamida

Campo de la invención

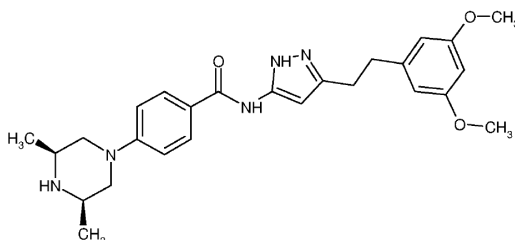
- 5 La presente invención se refiere a la química farmacéutica/de formulaciones. Se entiende que la invención se aplica en general a las formulaciones de compuestos que contienen un porcentaje incrementado de carga del ingrediente activo. Como aspecto preferido, en este documento se proporcionan formulaciones de N-[5-[2-(3,5-dimetoxifenil)etil]-2H-pirazol-3-il]-4-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il] benzamida (compuesto I) que presenta capacidad de fabricación, estabilidad y disolución in vitro satisfactorias. Las formulaciones son útiles para el tratamiento del cáncer.

10 Antecedentes de la invención

En la preparación de formulaciones farmacéuticas para administración oral, puede ser deseable que el medicamento se disuelva rápidamente poco después de la administración. Sin embargo, se sabe que ciertas propiedades fisicoquímicas del fármaco, como el tamaño de las partículas, la humectabilidad o la solubilidad, pueden llevar a una formulación farmacéutica que exhibe una disolución insatisfactoria y/o variable o a una formulación que exhibe una biodisponibilidad insatisfactoria y/o variable. Tales formulaciones pueden ser inadecuadas para el uso por pacientes.

- 15

El compuesto I (de abajo) se describe en la solicitud de patente internacional WO 2008/075068



Compuesto I

para su uso en el tratamiento del cáncer.

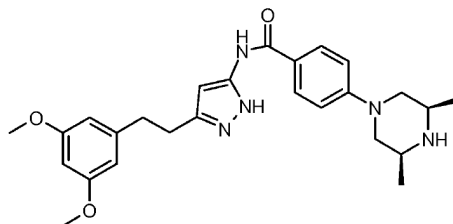
- 20 Javaid et al. (J. Pharm. Sci. 61 (9) 1972 pp 1370-1373) estudiaron el efecto de varias clases de agentes reguladores en la disolución de la aspirina de las formulaciones en comprimidos. El compuesto I se encuentra actualmente en estudios clínicos para el tratamiento del cáncer, en particular los cánceres de pulmón, mama, gástrico y de vejiga. La dosificación se realiza actualmente con comprimidos administrados por vía oral con concentraciones de comprimidos de 20 y 100 mg. Estos comprimidos presentan una disolución satisfactoria en todo el intervalo de pH fisiológico. Sin embargo, el proceso de fabricación utilizado para los lotes clínicos no se puede operar en escala comercial, debido a una alta incidencia de adhesión de película que no se puede corregir con medios convencionales. Es deseable, por lo tanto, producir nuevas formulaciones farmacéuticas de compuesto I que superen al menos en parte los problemas anteriores.

- 25

Descripción de la invención

- 30 Esta invención se refiere, en general, a formulaciones de compuestos con capacidad de producción mejorada, en particular a formulaciones que contienen un excipiente efervescente alcalino y que muestran una disolución satisfactoria en todo el intervalo de pH fisiológico.

El compuesto de la fórmula (I) (conocido en adelante como "fórmula (I)") se muestra a continuación:



Fórmula (I)

- 35

5 El compuesto de la fórmula (I) es una base y exhibe una solubilidad dependiente del pH, con una solubilidad en el fluido gástrico simulado (pH 1,2) de aproximadamente 5 mg/ml ("ligeramente soluble", según la definición dada en la Farmacopea de los Estados Unidos/Formulario nacional, USP35-NF30), que reduce el fluido intestinal simulado en ayunas (pH 6,5) a aproximadamente 0,25 mg/ml ("muy poco soluble" según la definición de la USP). Además, hemos observado que el compuesto de la fórmula (I) puede formar un material viscoso a un pH bajo, que tiene el efecto de reducir la velocidad a la que se disuelve el fármaco. Con el fin de lograr una velocidad y un grado de disolución aceptables en todo el intervalo de pH fisiológico, la formulación clínica anterior se preparó utilizando condiciones diseñadas para proporcionar un gránulo fino que, al comprimirse en forma de comprimido, se dispersaría rápidamente con la administración. Si bien este enfoque resultó en una mejora en el rendimiento de la disolución, los problemas de adhesión de película se experimentaron durante la producción. Además, se observó que el uso de lubricantes convencionales como el estearato de magnesio y el estearilfumarato de sodio condujo a una degradación química, incluida la formación de impurezas y/o la complejación.

10 Se descubrió inesperadamente que los excipientes efervescentes alcalinos fueron eficaces tanto para mejorar la velocidad como el grado de disolución a bajo pH, a pesar de la reducción de la solubilidad en condiciones alcalinas y para mejorar los problemas de adhesión de película. Otro hallazgo inesperado fue que el uso de un lubricante alternativo, dibehenato de glicerilo, era eficaz para mejorar la degradación química.

15 En particular, esta invención se refiere, al menos en parte, al resultado inesperado de que el uso de un excipiente efervescente alcalino con la fórmula (I) en la formulación permite la producción de comprimidos con una capacidad de producción mejorada y/o una disolución satisfactoria en todo el intervalo de pH fisiológico; y, al menos en parte, al resultado inesperado de que un lubricante alternativo permita la producción de comprimidos con estabilidad mejorada.

20 En un aspecto adicional, esta invención proporciona el uso de un excipiente efervescente alcalino con la fórmula (I) en la formulación que permite la producción de comprimidos con capacidad de producción mejorada y/o una disolución satisfactoria a través del intervalo de pH fisiológico.

25 En un aspecto adicional, esta invención proporciona el uso de carbonato de magnesio con la fórmula (I) en la formulación que permite la producción de comprimidos con capacidad de producción mejorada y/o una disolución satisfactoria en todo el intervalo de pH fisiológico. En un aspecto adicional, esta invención proporciona el uso de carbonato de calcio con la fórmula (I) en la formulación que permite la producción de comprimidos con una capacidad de producción mejorada y/o una disolución satisfactoria en todo el intervalo de pH fisiológico.

30 En un aspecto adicional, esta invención proporciona el uso de bicarbonato de sodio con la fórmula (I) en la formulación, lo que permite la producción de comprimidos con capacidad de producción mejorada y/o una disolución satisfactoria en todo el intervalo de pH fisiológico.

En un aspecto adicional, esta invención proporciona el uso de un lubricante alternativo con la fórmula (I) en la formulación que permite la producción de comprimidos con estabilidad mejorada.

35 En un aspecto adicional, esta invención proporciona el uso de dibehenato de glicerilo con la fórmula (I) en la formulación que permite la producción de comprimidos con estabilidad mejorada.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende más del 10% p/p de la fórmula (I) y una cantidad de un excipiente efervescente alcalino que es suficiente para proporcionar una disolución satisfactoria in vitro; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

40 En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria que comprende de 10 mg a 200 mg de la fórmula (I) (por ejemplo, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg o 200 mg) y una cantidad de un excipiente efervescente alcalino que sea suficiente para proporcionar disolución in vitro; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables. Para evitar dudas, cada uno de los enteros anteriores representa un aspecto separado e independiente de la invención.

45 En otro aspecto de la invención, una forma de dosis unitaria de la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 160 mg de la fórmula (I).

En otro aspecto de la invención, una forma de dosis unitaria de la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 140 mg de la fórmula (I).

50 En un aspecto adicional, una forma de dosis unitaria de la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 130 mg de la fórmula (I).

En un aspecto adicional, una forma de dosis unitaria de la composición farmacéutica comprende entre aproximadamente 15 mg y aproximadamente 110 mg de la fórmula (I).

- En un aspecto específico de la invención, una forma de dosis unitaria de la composición farmacéutica comprende 20 mg  $\pm$  1 mg de la fórmula (I).
- En un aspecto específico adicional de la invención, una forma de dosis unitaria de la composición farmacéutica comprende 80 mg  $\pm$  4 mg de la fórmula (I).
- 5 En un aspecto específico adicional de la invención, una forma de dosis unitaria de la composición farmacéutica comprende 100 mg  $\pm$  5 mg de la fórmula (I).
- En un aspecto específico adicional de la invención, una forma de dosis unitaria de la composición farmacéutica comprende 160 mg  $\pm$  8 mg de la fórmula (I).
- 10 En un aspecto específico adicional de la invención, una forma de dosis unitaria de la composición farmacéutica comprende 200 mg  $\pm$  10 mg de la fórmula (I).
- En otro aspecto de la invención, la composición farmacéutica comprende entre el 10% p/p y el 60% p/p de la fórmula (I).
- En un aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende entre el 15% p/p y el 50% p/p de la fórmula (I).
- En otro aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende entre el 15% p/p y el 45% p/p de la fórmula (I).
- 15 En otro aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende entre el 15% p/p y el 40% p/p de la fórmula (I).
- En otro aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende entre el 15% p/p y el 25% p/p de la fórmula (I).
- En otro aspecto de la invención, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 20% p/p de la fórmula (I).
- 20 En un aspecto específico de la invención, la composición farmacéutica comprende el 21,33%  $\pm$  5% p/p de la fórmula (I).
- En otro aspecto, la composición farmacéutica comprende entre el 20,26% p/p y el 22,40% p/p de la fórmula (I).
- En un aspecto adicional de la invención, la composición farmacéutica comprende del 1% p/p al 50% p/p de un excipiente efervescente alcalino
- 25 En un aspecto adicional de la invención, la composición farmacéutica comprende del 1% p/p al 40% p/p de un excipiente efervescente alcalino.
- En un aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende del 10% p/p al 30% p/p de un excipiente efervescente alcalino.
- En un aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 20% p/p de un excipiente efervescente alcalino.
- 30 En un aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende del 15% p/p al 20% p/p de un excipiente efervescente alcalino.
- En otro aspecto más de la invención, la composición farmacéutica comprende menos o igual al 6% p/p de un lubricante convencional.
- Alternativamente, el uso de un lubricante alternativo puede mejorar la estabilidad.
- 35 En un aspecto adicional de la invención, la composición farmacéutica comprende menos o igual al 5% p/p de un lubricante alternativo.
- En otro aspecto más de la invención, la composición farmacéutica comprende menos o igual al 4% p/p de un lubricante alternativo.
- 40 En un aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende menos o igual al 3% p/p de un lubricante alternativo.
- En un aspecto adicional de la invención, la composición farmacéutica comprende entre el 0,25% p/p y el 8% p/p de un lubricante alternativo.
- En un aspecto adicional de la invención, la composición farmacéutica comprende entre el 0,5% p/p y el 5% p/p de un lubricante alternativo.
- 45 En un aspecto adicional más de la invención, la composición farmacéutica comprende entre el 1% p/p y el 4% p/p de

un lubricante alternativo.

En un aspecto adicional de la invención, la composición farmacéutica comprende entre el 2,5% p/p y el 3,5% p/p de un lubricante alternativo.

5 En un aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 3% p/p de un lubricante alternativo.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende más del 10% p/p de la fórmula (I) y menos o igual al 50% p/p de un excipiente efervescente alcalino; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

10 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende más del 15% p/p de la fórmula (I) y menos o igual al 40% p/p de un excipiente efervescente alcalino; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende más del 15% p/p de la fórmula (I) y menos o igual al 30% p/p de un excipiente efervescente alcalino; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

15 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende más del 15% p/p de la fórmula (I) y menos o igual al 20% p/p de un excipiente efervescente alcalino; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

20 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende del 10% p/p al 50% p/p de la fórmula (I) y del 1% p/p al 50% p/p de un excipiente efervescente alcalino; y opcionalmente que comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende del 15% p/p al 35% p/p de la fórmula (I) y del 10% al 40% p/p de un excipiente efervescente alcalino; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

25 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende del 15% p/p al 25% p/p de la fórmula (I) y del 15% p/p al 25% p/p de un excipiente efervescente alcalino; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende aproximadamente el 20% p/p de la fórmula (I) y aproximadamente el 20% p/p de un excipiente efervescente alcalino; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

30 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma de dosis unitaria que comprende del 15% p/p al 45% p/p de la fórmula (I) y del 10% al 40% p/p de un excipiente efervescente alcalino y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables, en donde la unidad comprende de 10 a 200 mg de la fórmula (I).

35 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma de dosis unitaria que comprende del 15% p/p al 40% p/p de la fórmula (I) y del 10% al 40% p/p de un excipiente efervescente alcalino y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables, en donde la unidad comprende de 10 a 200 mg de la fórmula (I).

40 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma de dosis unitaria que comprende del 15% p/p al 25% p/p de la fórmula (I) y del 15% al 25% p/p de un excipiente efervescente alcalino y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables, en donde la unidad comprende 20 mg de la fórmula (I).

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma de dosis unitaria que comprende del 15% p/p al 25% p/p de la fórmula (I) y del 15% al 25% p/p de un excipiente efervescente alcalino y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables, en donde la unidad comprende 80 mg de la fórmula (I).

45 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una forma de dosis unitaria que comprende del 15% p/p al 25% p/p de la fórmula (I) y del 15% al 25% p/p de un excipiente efervescente alcalino y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables, en donde la unidad comprende 160 mg de la fórmula (I).

En un aspecto adicional de la invención, los ingredientes opcionales que se pueden agregar a la composición farmacéutica incluyen uno o más de los siguientes:

a) rellenos;

50 b) agentes aglutinantes;

- c) lubricantes; y
- d) disgregantes.

Cuando se agregan ingredientes opcionales para completar el resto de la composición farmacéutica, el resto puede incluir opcionalmente uno o más de los siguientes:

- 5 a) rellenos que, cuando se emplean, varían entre, por ejemplo, aproximadamente el 10 y aproximadamente el 75 por ciento en peso (por ejemplo, aproximadamente el 15 a aproximadamente el 70 por ciento en peso) del resto de la formulación seca;
- b) agentes aglutinantes que, cuando se emplean, oscilan entre, por ejemplo, aproximadamente el 2 y aproximadamente el 8 por ciento en peso del resto de la formulación seca;
- 10 c) lubricantes que, cuando se emplean, oscilan entre aproximadamente el 0,25 y el 5 por ciento en peso del resto de la formulación seca; y
- d) disgregantes que, cuando se emplean, oscilan entre aproximadamente el 0,5 y el 10,0 por ciento en peso (por ejemplo, aproximadamente 5 por ciento en peso) del resto de la formulación seca.

En un aspecto adicional de la invención, la composición farmacéutica comprende, además, uno o más ingredientes adicionales seleccionados independientemente de, por ejemplo,

- 15 a) rellenos tales como manitol (por ejemplo, Pearlitol 50c, Pearlitol 120c o Pearlitol 160c) o celulosas microcristalinas (por ejemplo, MCC Avicel PH 101, Emcocel 90M, etc.);
- b) agentes aglutinantes tales como Plasdone K29/32, povidona, celulosas microcristalinas o Kollidon K30;
- c) lubricantes tales como dibehenato de glicerilo; y
- 20 d) disgregantes tales como glicolato de almidón sódico, por ejemplo, ExploTab o Glycolys LV.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende del 15% p/p al 25% p/p de la fórmula (I), del 15% p/p al 25% p/p de un excipiente efervescente alcalino, del 2,5% p/p al 3,5% p/p de un lubricante alternativo; y que, además, comprende del 40% p/p al 60% p/p de relleno, del 1% p/p al 3% p/p de aglutinante y del 5% p/p al 9% p/p de disgregante.

25 En otro aspecto de la invención, se proporciona un comprimido que comprende más del 10% p/p de la fórmula (I) y una cantidad de un excipiente efervescente alcalino que es suficiente para proporcionar una disolución satisfactoria in vitro; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

30 En otro aspecto de la invención, se proporciona un comprimido que comprende de 10 mg a 200 mg de la fórmula (I) (por ejemplo, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg 190 mg o 200 mg) y una cantidad de un excipiente efervescente alcalino que sea suficiente para proporcionar una disolución satisfactoria in vitro; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables. Para evitar dudas, cada uno de los enteros anteriores representa un aspecto separado e independiente de la invención.

35 En otro aspecto de la invención, el comprimido comprende entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 160 mg de la fórmula (I).

En otro aspecto de la invención, el comprimido comprende entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 140 mg de la fórmula (I).

En un aspecto adicional, el comprimido comprende entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 130 mg de la fórmula (I).

40 En un aspecto adicional, el comprimido comprende entre aproximadamente 15 mg y aproximadamente 110 mg de la fórmula (I).

En un aspecto específico de la invención, el comprimido comprende  $20 \text{ mg} \pm 1 \text{ mg}$  de la fórmula (I).

En un aspecto específico adicional de la invención, el comprimido comprende  $80 \text{ mg} \pm 4 \text{ mg}$  de la fórmula (I).

En un aspecto específico adicional de la invención, el comprimido comprende  $100 \text{ mg} \pm 5 \text{ mg}$  de la fórmula (I).

45 En un aspecto específico adicional de la invención, el comprimido comprende  $160 \text{ mg} \pm 8 \text{ mg}$  de la fórmula (I).

En un aspecto específico adicional de la invención, el comprimido comprende  $200 \text{ mg} \pm 10 \text{ mg}$  de la fórmula (I).

- En un aspecto adicional de la invención, el comprimido comprende del 1% p/p al 50% p/p de un excipiente efervescente alcalino.
- En otro aspecto más de la invención, el comprimido comprende del 1% p/p al 40% p/p de un excipiente efervescente alcalino.
- 5 En un aspecto adicional, el comprimido comprende del 10% p/p al 30% p/p de un excipiente efervescente alcalino.
- En un aspecto adicional, el comprimido comprende aproximadamente el 20% p/p de un excipiente efervescente alcalino.
- En un aspecto específico de la invención, el comprimido comprende el  $21,33\% \pm$  el 5% p/p de la fórmula (I).
- En un aspecto adicional, el comprimido comprende entre el 20,26% p/p y el 22,40% p/p de la fórmula (I).
- 10 En un aspecto adicional, el comprimido comprende entre aproximadamente el 15% p/p y aproximadamente el 25% p/p de la fórmula (I).
- En un aspecto adicional de la invención, el comprimido comprende menos o igual al 50% p/p de un excipiente efervescente alcalino.
- En un aspecto adicional, el comprimido comprende menos o igual al 40% p/p de un excipiente efervescente alcalino.
- 15 En un aspecto adicional, el comprimido comprende menos del 30% p/p de un excipiente efervescente alcalino.
- En un aspecto adicional, el comprimido comprende menos o igual al 20% p/p de un excipiente efervescente alcalino.
- En un aspecto adicional de la invención, el comprimido comprende menos o igual al 6% p/p de un lubricante convencional.
- Alternativamente, el uso de un lubricante alternativo puede mejorar la estabilidad.
- 20 En un aspecto adicional de la invención, el comprimido comprende menos o igual al 5% p/p de un lubricante alternativo.
- En otro aspecto más de la invención, el comprimido comprende menos del 4% p/p de un lubricante alternativo.
- En un aspecto adicional, el comprimido comprende menos del 3% p/p de un lubricante alternativo.
- 25 En otro aspecto más de la invención, el comprimido comprende entre 0,25% p/p y el 8% p/p de un lubricante alternativo.
- En otro aspecto más de la invención, el comprimido comprende entre el 0,5% p/p y el 5% p/p de un lubricante alternativo.
- En un aspecto adicional de la invención, el comprimido comprende entre el 1% p/p y el 4% p/p de un lubricante alternativo.
- 30 En un aspecto adicional de la invención, el comprimido comprende entre el 2,5% p/p y el 3,5% p/p de un lubricante alternativo.
- En un aspecto adicional, el comprimido comprende aproximadamente el 3% p/p de un lubricante alternativo.
- En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un comprimido que comprende del 10% p/p al 50% p/p de la fórmula (I) y del 1% p/p al 50% p/p de un excipiente efervescente alcalino; y opcionalmente que comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.
- 35 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un comprimido que comprende del 15% p/p al 35% p/p de la fórmula (I) y del 10% al 40% p/p de un excipiente efervescente alcalino; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.
- 40 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un comprimido que comprende del 15% p/p al 25% p/p de la fórmula (I) y del 15% p/p al 25% p/p de un excipiente efervescente alcalino; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.
- En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un comprimido que comprende aproximadamente el 20% p/p de la fórmula (I) y aproximadamente el 20% p/p de un excipiente efervescente alcalino; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.
- 45 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un comprimido que comprende del 15% p/p al 45% p/p de la

fórmula (I) y del 10% al 40% p/p de un excipiente efervescente alcalino y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables, en donde el comprimido comprende de 10 a 200 mg de la fórmula (I).

5 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un comprimido que comprende del 15% p/p al 40% p/p de la fórmula (I) y del 10% al 40% p/p de un excipiente efervescente alcalino y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables, en donde el comprimido comprende de 10 a 200 mg de la fórmula (I).

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un comprimido que comprende del 15% p/p al 25% p/p de la fórmula (I) y del 15% al 25% p/p de un excipiente efervescente alcalino y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables, en donde el comprimido comprende 20 mg de la fórmula (I).

10 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un comprimido que comprende del 15% p/p al 25% p/p de la fórmula (I) y del 15% al 25% p/p de un excipiente efervescente alcalino y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables, en donde el comprimido comprende 80 mg de la fórmula (I).

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un comprimido que comprende del 15% p/p al 25% p/p de la fórmula (I) y del 15% al 25% p/p de un excipiente efervescente alcalino y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables, en donde el comprimido comprende 160 mg de la fórmula (I).

15 Las formas de dosificación de esta invención pueden incluir uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden seleccionarse, por ejemplo, de entre adyuvantes, vehículos, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes estabilizantes, agentes reguladores, agentes emulsionantes, agentes reguladores de la viscosidad, tensioactivos, conservantes, saborizantes o colorantes. Se entenderá que un excipiente individual puede ser multifuncional. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables se describen en el Handbook of  
20 Pharmaceutical Excipients (quinta edición, 2005, editado por Ray C. Rowe, Paul J. Sheskey y Sian C. Owen, publicado por la American Pharmaceutical Association y Pharmaceutical Press). Como entenderán los expertos en la técnica, el método más apropiado para administrar los ingredientes activos depende de varios factores.

25 Se entenderá que la dosis terapéutica de cada ingrediente activo administrado de acuerdo con la presente invención variará dependiendo del ingrediente activo particular empleado, el modo en que se administrará el ingrediente activo y la condición o trastorno por tratar.

En un aspecto adicional de la invención, los ingredientes opcionales que se pueden agregar para completar el resto del comprimido incluyen uno o más de los siguientes:

30 a) rellenos que, cuando se emplean, varían entre, por ejemplo, aproximadamente el 10 y aproximadamente el 75 por ciento en peso (por ejemplo, aproximadamente el 15 y aproximadamente el 70 por ciento en peso) del resto de la formulación de comprimido;

b) agentes aglutinantes que, cuando se emplean, oscilan entre, por ejemplo, aproximadamente el 2 y aproximadamente el 8 por ciento en peso del resto de la formulación de comprimido;

c) lubricantes que, cuando se emplean, oscilan entre aproximadamente el 0,25 y el 3,5 por ciento en peso del resto de la formulación de comprimido; y

35 d) disgregantes que, cuando se emplean, oscilan entre aproximadamente el 0,5 y el 10,0 por ciento en peso (por ejemplo, aproximadamente el 5 por ciento en peso) del resto de la formulación de comprimido.

En otro aspecto de la invención, el comprimido comprende, además, uno o más ingredientes adicionales seleccionados independientemente, por ejemplo:

40 a) rellenos tales como manitol (por ejemplo, Pearlitol 50c, Peralitol 120c o Pearlitol 160c) o celulosas microcristalinas (por ejemplo, MCC Avicel PH 101, Emcocel 90M, etc.);

b) agentes aglutinantes tales como Plasdone K29/32, povidona, celulosas microcristalinas o Kollidon K30;

c) lubricantes tales como dibehenato de glicerilo;

d) disgregantes tales como glicolato de almidón sódico, por ejemplo ExploTab o Glycolys LV;

45 En otro aspecto de la invención, el comprimido comprende, además, opcionalmente un recubrimiento adecuado, por ejemplo un recubrimiento de película. Se puede usar un recubrimiento para proporcionar protección, por ejemplo, contra la penetración de humedad o degradación por la luz, para colorear la formulación, o para modificar o controlar la liberación de la fórmula (I) de la formulación.

En un aspecto adicional de la invención, la composición farmacéutica comprende los siguientes componentes en peso:

50



## ES 2 742 400 T3

Composición A (mg)		Composición B (mg)	
Fórmula (I)	20,00	Fórmula (I)	80,00
Celulosa microcristalina	14,06	Celulosa microcristalina	56,25
Manitol	29,22	Manitol	116,87
Carbonato de magnesio	18,75	Carbonato de magnesio	75,00
Hidroxipropilcelulosa	1,88	Hidroxipropilcelulosa	7,50
Glicolato de almidón sódico	7,03	Glicolato de almidón sódico	28,13
Dibehenato de glicerilo	2,81	Dibehenato de glicerilo	11,25

En un aspecto adicional de la invención, la composición farmacéutica comprende los siguientes componentes (% p/p):

5 Composiciones A y B (% p/p)

Fórmula (I)	21,33
Celulosa microcristalina	15,00
Manitol	31,17
Carbonato de magnesio	20,00
Hidroxipropilcelulosa	2,00
Glicolato de almidón sódico	7,50
Dibehenato de glicerilo	3,00

En un aspecto adicional, la invención comprende un comprimido formado por el prensado de la composición A y/o la composición B en forma de comprimido.

10 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica cuyo proceso comprende las siguientes etapas:

15 La etapa A comprende mezclar la fórmula (I) con un excipiente efervescente alcalino opcionalmente en presencia de uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables. En un aspecto adicional, la etapa A se lleva a cabo en presencia de uno o más rellenos adicionales (tales como manitol) y opcionalmente en presencia de uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables. En un aspecto aún más, la etapa A se lleva a cabo en presencia de uno o más rellenos adicionales (tales como manitol) y opcionalmente en presencia de uno o más agentes aglutinantes y/o uno o más disgregantes.

20 La etapa B comprende agregar agua purificada y/o solución de aglutinante en la mezcla de polvo de la etapa A anterior y mezclar para formar gránulos y, opcionalmente, pasar a través de un tamiz de filtro para romper los aglomerados. En un aspecto adicional, se añade entre aproximadamente el 10% y el 45% en peso de agua purificada a la mezcla en polvo.

La etapa C comprende secar los gránulos producidos en la etapa B anterior hasta que se alcanza un LOD de menos del 10% (por ejemplo, menos del 5%), para proporcionar gránulos secos.

La etapa D comprende opcionalmente moler los gránulos secos de la etapa C.

25 La etapa E, opcionalmente, comprende mezclar los gránulos molidos de la etapa D con un excipiente efervescente alcalino.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica cuyo proceso (proceso de granulación en húmedo) comprende:

a) mezcla de la fórmula (I) con un agente efervescente, uno o más rellenos adicionales (como el manitol) y opcionalmente en presencia de uno o más agentes aglutinantes y/o uno o más disgregantes y/o uno o más excipientes adicionales;

5 b) agregar entre aproximadamente el 10% y el 45% en peso de agua purificada y/o solución aglutinante en la mezcla en polvo de a) anterior y mezclar para formar gránulos agrandados y, opcionalmente, pasar a través de un tamiz de filtro para romper los aglomerados grandes; y

c) secar los gránulos agrandados producidos en b) anterior hasta que se logre un LOD inferior al 10% (por ejemplo, menos del 5%), para proporcionar gránulos secos.

10 Alternativamente, en otro aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica cuyo proceso comprende las siguientes etapas. La etapa A comprende mezclar la fórmula (I) opcionalmente con un excipiente efervescente alcalino opcionalmente en presencia de uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables. En un aspecto adicional, la etapa A se lleva a cabo en presencia de uno o más rellenos adicionales (tales como manitol) y opcionalmente en presencia de uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables. En un aspecto aún más, la etapa A se lleva a cabo en presencia de uno o más rellenos adicionales (como manitol) y opcionalmente en presencia de uno o más agentes aglutinantes y/o uno o más disgregantes.

20 La etapa B comprende agregar agua purificada y/o solución de aglutinante a la mezcla de polvo de la etapa A anterior y mezclar para formar gránulos y, opcionalmente, pasar a través de un tamiz de filtro para romper los aglomerados. Típicamente, se añade a la mezcla en polvo entre aproximadamente el 10% y el 45% en peso de agua purificada y/o solución aglutinante.

La etapa C comprende secar los gránulos producidos en la etapa B anterior hasta que se alcanza un LOD de menos del 10% (por ejemplo, menos del 5%), para proporcionar gránulos secos.

La etapa D comprende moler los gránulos secos de la etapa C para dar gránulos molidos.

25 La etapa E comprende mezclar los gránulos molidos de la etapa D con una cantidad efectiva de un excipiente efervescente alcalino.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica cuyo proceso (proceso de granulación en húmedo) comprende:

a) mezclar la fórmula (I) con uno o más rellenos adicionales (como manitol) y opcionalmente en presencia de uno o más agentes aglutinantes y/o uno o más disgregantes y/o uno o más excipientes adicionales;

30 b) agregar entre aproximadamente el 10% y el 45% en peso de agua purificada y/o solución aglutinante en la mezcla de polvo de a) anterior y mezclar para formar gránulos y, opcionalmente, pasar a través de un tamiz de filtro para romper los aglomerados;

c) secar los gránulos producidos en b) anterior hasta que se alcance un LOD de menos del 10% (por ejemplo, menos del 5%), para proporcionar gránulos secos;

35 d) moler los gránulos secos producidos en c) para dar gránulos molidos; y

e) mezclar los gránulos molidos de d) con un excipiente efervescente alcalino.

En otro de sus aspectos del método, esta invención comprende, además, moler los gránulos secos. En un aspecto, los gránulos secos se muelen de manera que aproximadamente el 90 por ciento en peso tenga un tamaño de partícula entre aproximadamente 25  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 3500  $\mu\text{m}$  de diámetro.

40 En otro aspecto más, los gránulos secos, molidos se mezclan con un lubricante convencional y/o alternativo, y luego la composición farmacéutica resultante se comprime. Los lubricantes convencionales y alternativos incluyen dibehenato de glicerilo, estearilfumarato de sodio, estearato de magnesio, sílice coloidal y talco.

45 En un aspecto adicional de la invención, el lubricante alternativo (como el dibehenato de glicerilo) se puede agregar a los gránulos secos antes de la molienda, y luego la composición farmacéutica resultante se muele y luego se comprime.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una formulación granulada húmeda que comprende entre el 10% p/p y el 60% p/p de la fórmula (I) y una cantidad de un excipiente efervescente alcalino que es suficiente para proporcionar una disolución satisfactoria in vitro; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

50 En otro aspecto de la invención, la formulación granulada húmeda comprende entre el 15% p/p y el 50% p/p de la fórmula (I).

- En un aspecto adicional, la formulación granulada húmeda comprende entre el 15% p/p y el 40% p/p de la fórmula (I).
- En un aspecto adicional, la formulación granulada húmeda comprende entre el 15% p/p y el 25% p/p de la fórmula (I).
- 5 En otro aspecto de la invención, la formulación granulada húmeda comprende aproximadamente el 20% p/p de la fórmula (I).
- En un aspecto específico de la invención, la formulación granulada húmeda contiene el 21,33%  $\pm$  el 5% p/p de la fórmula (I).
- 10 En un aspecto adicional, la formulación granulada húmeda comprende entre el 20,26% p/p y el 22,40% p/p de la fórmula (I).
- En un aspecto adicional de la invención, la formulación granulada húmeda comprende del 1% p/p al 50% p/p de un excipiente efervescente alcalino.
- En un aspecto adicional, la formulación granulada húmeda comprende del 1% p/p al 40% p/p de un excipiente efervescente alcalino.
- 15 En un aspecto adicional, la formulación granulada húmeda comprende del 10% p/p al 30% p/p de un excipiente efervescente alcalino.
- En un aspecto adicional, la formulación granulada húmeda comprende del 15% p/p al 25% p/p de un excipiente efervescente alcalino.
- 20 En un aspecto adicional, la formulación granulada húmeda comprende aproximadamente el 20% p/p de un excipiente efervescente alcalino.
- En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación de granulación húmeda que comprende del 10% p/p al 50% p/p de la fórmula (I) y del 1% p/p al 50% p/p de un agente efervescente; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.
- 25 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación de granulación húmeda que comprende más del 10% p/p al 45% p/p de la fórmula (I) y del 10% p/p al 45% p/p de un excipiente efervescente alcalino; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.
- En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación de granulación húmeda que comprende del 15% p/p al 25% p/p de la fórmula (I) y del 15% al 25% p/p de un excipiente efervescente alcalino y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.
- 30 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación de granulación húmeda que comprende aproximadamente el 20% p/p de la fórmula (I) y aproximadamente el 20% p/p de un excipiente efervescente alcalino; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.
- En otro aspecto de la invención, la formulación de granulación húmeda comprende la fórmula (I), agua, un excipiente efervescente alcalino, rellenos adicionales, agentes aglutinantes y disgregantes.
- 35 En otro aspecto, la presente invención proporciona un comprimido formado por la compresión de la formulación granulada húmeda.
- En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso adicional para la preparación de una composición farmacéutica como se definió anteriormente, cuyo proceso comprende pasar la mezcla de la etapa A anterior a través de un compactador para producir gránulos secos (etapa D).
- 40 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica cuyo proceso (proceso de compactación con rodillo) comprende:
- (a) mezclar la fórmula (I) con un excipiente efervescente alcalino, uno o más rellenos adicionales (como el manitol) y opcionalmente en presencia de uno o más agentes aglutinantes y/o uno o más disgregantes y/o uno o más excipientes;
- 45 (b) pasar la mezcla de (a) anterior a través de un compactador para producir gránulos secos.
- En otro de sus aspectos de método, la presente invención comprende, además, moler los gránulos secos. En un aspecto, los gránulos secos se muelen de manera que aproximadamente el 90 por ciento en peso tenga un tamaño de partícula de entre aproximadamente 25  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 3500  $\mu\text{m}$  de diámetro.
- En otro aspecto más, los gránulos secos molidos se mezclan con un lubricante y luego la composición farmacéutica

resultante se comprime en comprimidos. Los lubricantes adecuados incluyen dibehenato de glicerilo, estearilfumarato de sodio, estearato de magnesio, sílice coloidal y talco.

En otro aspecto más de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica cuyo proceso (proceso de compactación con rodillo) comprende:

5 (a) mezclar la fórmula (I) con un excipiente efervescente alcalino, uno o más rellenos adicionales (como el manitol) y opcionalmente en presencia de uno o más agentes aglutinantes y/o uno o más disgregantes y/o uno u otros excipientes más,

(b) pasar la mezcla de (a) anterior a través de un compactador para producir gránulos secos.

10 En otro de sus aspectos del método, la presente invención comprende, además, moler los gránulos secos. En un aspecto, los gránulos secos se muelen de manera que aproximadamente el 90 por ciento en peso tenga un tamaño de partícula entre aproximadamente 25  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 3500  $\mu\text{m}$  de diámetro.

En otro aspecto más de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica cuyo proceso (proceso de compactación con rodillo) comprende:

15 (a) mezclar la fórmula (I) opcionalmente con un excipiente efervescente alcalino, uno o más rellenos adicionales (como manitol) y opcionalmente en presencia de uno o más agentes aglutinantes y/o uno o más disgregantes y/o uno u otros excipientes más,

(b) pasar la mezcla de (a) anterior a través de un compactador para producir gránulos secos.

Los gránulos secos molidos se mezclan luego con un excipiente efervescente alcalino.

20 En otro aspecto, los gránulos secos molidos se mezclan con un lubricante y luego la composición farmacéutica resultante se comprime. Los lubricantes adecuados incluyen dibehenato de glicerilo, estearilfumarato de sodio, estearato de magnesio, sílice coloidal y talco.

En un aspecto alternativo de la invención, el lubricante (como el dibehenato de glicerilo) se puede agregar a los gránulos secos antes de moler, y luego la composición farmacéutica resultante se muele y luego se comprime.

25 En otro aspecto, esta invención proporciona una formulación de compactación con rodillo que comprende más del 10% p/p de la fórmula (I) y una cantidad de un excipiente efervescente alcalino que es suficiente para proporcionar una disolución satisfactoria in vitro; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto de la invención, la formulación de compactación con rodillo comprende entre el 10% p/p y el 60% p/p de la fórmula (I).

30 En un aspecto adicional, la formulación de compactación con rodillo comprende entre el 15% p/p y el 50% p/p de la fórmula (I).

En un aspecto adicional, la formulación de compactación con rodillo comprende entre el 15% p/p y el 45% p/p de la fórmula (I).

35 En un aspecto adicional, la formulación de compactación con rodillo comprende entre el 15% p/p y el 40% p/p de la fórmula (I).

En un aspecto adicional, la formulación de compactación con rodillo comprende entre el 15% p/p y el 25% p/p de la fórmula (I).

En otro aspecto de la invención, la formulación de compactación con rodillo comprende aproximadamente el 20% p/p de la fórmula (I).

40 En un aspecto específico de la invención, la formulación de compactación con rodillo contiene el 21,33%  $\pm$  el 5% p/p de la fórmula (I).

En un aspecto adicional, la formulación de compactación con rodillo contiene el 20,26% p/p al 22,40% p/p de la fórmula (I).

45 En un aspecto adicional de la invención, la formulación de compactación con rodillo comprende del 1% p/p al 50% p/p de un excipiente efervescente alcalino.

En un aspecto adicional, la formulación de compactación con rodillo comprende del 1% p/p al 40% p/p de un excipiente efervescente alcalino.

En un aspecto adicional, la formulación de compactación con rodillo comprende del 10% p/p al 30% p/p de un excipiente efervescente alcalino.

En un aspecto adicional, la formulación de compactación con rodillo comprende del 15% p/p al 25% p/p de un excipiente efervescente alcalino.

- 5 En un aspecto adicional, la formulación de compactación con rodillo comprende aproximadamente el 20% p/p de un excipiente efervescente alcalino.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación de compactación con rodillo que comprende del 15% p/p al 45% de la fórmula (I) y del 10% p/p al 40% p/p de un excipiente efervescente alcalino y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

- 10 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación de compactación con rodillo que comprende del 15% p/p al 25% p/p de la fórmula (I) y del 15% p/p al 25% p/p de un excipiente efervescente alcalino; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto de la invención, la formulación de compactación con rodillo comprende la fórmula (I), un excipiente efervescente alcalino, rellenos adicionales, agentes aglutinantes y disgregantes.

- 15 En otro aspecto, esta invención proporciona un comprimido formado por la compresión de la formulación de compactación del rodillo.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso para la producción de una composición farmacéutica, cuyo proceso (proceso de compresión directa) comprende:

- 20 (a) mezclar la fórmula (I) con un excipiente efervescente alcalino, uno o más rellenos adicionales (como manitol) y opcionalmente en presencia de uno o más agentes aglutinantes y/o uno o más disgregantes y/o uno o más lubricantes y/o uno o más otros excipientes;

(b) comprimir la mezcla de (a) anterior.

En otro aspecto de la invención, la formulación de compresión directa comprende la fórmula (I), un excipiente efervescente alcalino, rellenos adicionales, agentes aglutinantes, lubricantes y disgregantes.

- 25 En otro aspecto, esta invención proporciona un comprimido formado directamente mediante la compresión de la mezcla de (a) anterior.

En otro aspecto, esta invención proporciona una formulación de compresión directa que comprende más del 10% p/p de la fórmula (I) y una cantidad de un excipiente efervescente alcalino que es suficiente para proporcionar una disolución satisfactoria in vitro; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

- 30 En otro aspecto de la invención, la formulación de compresión directa comprende entre el 10% p/p y el 60% p/p de la fórmula (I).

En un aspecto adicional, la formulación de compresión directa comprende entre el 10% p/p y el 50% p/p de la fórmula (I).

- 35 En un aspecto adicional, la formulación de compresión directa comprende entre el 15% p/p y el 40% p/p de fórmula (I).

En un aspecto adicional, la formulación de compresión directa comprende entre el 15% p/p y el 25% p/p de fórmula (I).

En otro aspecto de la invención, la formulación de compresión directa comprende aproximadamente el 20% p/p de la fórmula (I).

- 40 En un aspecto específico de la invención, la formulación de compresión directa contiene el 21,33% ± el 5% p/p de la fórmula (I).

En un aspecto adicional, la formulación de compresión directa contiene el 20,26% p/p al 22,40% p/p de la fórmula (I).

En otro aspecto adicional de la invención, la formulación de compresión directa comprende del 1% p/p al 50% p/p de un excipiente efervescente alcalino.

- 45 En un aspecto adicional, la formulación de compresión directa comprende del 1% p/p al 40% p/p de un excipiente efervescente alcalino.

En un aspecto adicional, la formulación de compresión directa comprende del 10% al 30% p/p de un excipiente efervescente alcalino.

En un aspecto adicional, la formulación de compresión directa comprende del 15% al 25% p/p de un excipiente efervescente alcalino.

En un aspecto adicional, la formulación de compresión directa comprende aproximadamente el 20% p/p de un excipiente efervescente alcalino.

- 5 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación de compresión directa que comprende del 10% p/p al 50% p/p de la fórmula (I) y del 1% p/p al 50% p/p de un agente efervescente; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

10 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación de compresión directa que comprende del 15% p/p al 45% p/p de la fórmula (I) y del 10% p/p al 40% p/p de un efervescente agente; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una formulación de compresión directa que comprende del 15% p/p al 25% p/p de la fórmula (I) y del 15% p/p al 25% p/p de un agente efervescente; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

15 La composición farmacéutica y/o el comprimido y/o la formulación de granulación húmeda y/o la formulación de compactación con rodillo y/o la formulación de compresión directa pueden incluir adicional y opcionalmente un colorante, siempre que esté aprobado y certificado por la FDA. Por ejemplo, los colores ejemplares incluyen rojo allura, fucsina ácida D, rojo naftalona B, alimento naranja 8, eosina Y, filoxina B, eritrosina, rojo natural 4, carmín, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro, dióxido de titanio y similares.

20 También se pueden agregar agentes endulzantes a la composición farmacéutica y/o el comprimido y/o la formulación de granulación húmeda y/o la formulación de compactación con rodillo y/o la formulación de compresión directa o al núcleo externo del comprimido para crear o agregar a la dulzura. Los rellenos de sacáridos y aglutinantes, por ejemplo, manitol, lactosa y similares, pueden aumentar este efecto. Por ejemplo, se pueden usar ciclamatos, sacarina, aspartamo, acesulfamo K (Mukherjee (1997) Food Chem. Toxicol. 35: 1177-1179), o similares (Rolls (1991) Am. J. Clin. Nutr. 53: 872-878). Los endulzantes distintos de los azúcares tienen la ventaja de reducir el volumen de la composición farmacéutica y/o el comprimido (núcleo de comprimido y/o cubierta) y/o la formulación de granulación húmeda y/o la formulación de compactación con rodillo y/o la formulación de compresión directa y no afectar las propiedades físicas del comprimido.

30 La composición farmacéutica y/o el comprimido y/o la formulación de granulación húmeda y/o la formulación de compactación con rodillo y/o la formulación de compresión directa se pueden recubrir adicional y opcionalmente usando un revestidor de bandeja convencional. El recubrimiento de película se puede aplicar rociando una suspensión acuosa de los ingredientes de recubrimiento sobre los núcleos de los comprimidos.

#### Definiciones

35 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "excipiente efervescente" se refiere a cualquier material farmacéuticamente aceptable que desprenda un gas en respuesta a un estímulo, por ejemplo, la evolución del dióxido de carbono en la acidificación. Un ejemplo de un excipiente efervescente es un carbonato, por ejemplo, un carbonato metálico (como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio o carbonato de aluminio) o un carbonato orgánico (como carbonato de glicina disódico, carbonato de dimetilo o carbonato de etileno). Un ejemplo adicional de un excipiente efervescente es un bicarbonato, por ejemplo, un bicarbonato metálico (tal como hidrogenocarbonato de sodio o hidrogenocarbonato de potasio).

40 Como se usa en el presente documento, el término "alcalino" se refiere a un material que induce un aumento en el pH cuando se agrega a un sistema acuoso. La expresión "excipiente alcalino" se refiere a cualquier material farmacéuticamente aceptable que sea alcalino, por ejemplo, una base inorgánica tal como hidrogenofosfato disódico o hidróxido de sodio.

45 Un excipiente efervescente alcalino es un material farmacéuticamente aceptable que tiene tanto actividad efervescente como propiedades alcalinas, por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de magnesio y carbonato de sodio. Para evitar dudas, cada uno de los excipientes efervescentes alcalinos mencionados anteriormente representa un aspecto separado e independiente de la invención. En un aspecto particular de la invención, el excipiente efervescente alcalino se selecciona de un carbonato metálico o un bicarbonato metálico. En otro aspecto particular de la invención, el excipiente efervescente alcalino se selecciona de carbonato de magnesio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio o carbonato de sodio. En un aspecto particular adicional de la invención, el excipiente efervescente alcalino es carbonato de magnesio.

55 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "agente aglutinante" se refiere a un compuesto o composición farmacéuticamente aceptable agregado a una formulación para mantener el ingrediente farmacéutico activo y los ingredientes inactivos juntos en una mezcla cohesiva. Los aglutinantes secos utilizados para la compactación directa deben mostrar fuerzas cohesivas y adhesivas para que, cuando se compactan las partículas, se aglomeren. Los aglutinantes utilizados para la granulación húmeda son hidrófilos y solubles en agua y

- 5 generalmente se disuelven en agua para formar una masa húmeda que luego se granula. Los ejemplos de agentes aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a povidona, Plasdone K29/32, Plasdone S-630, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, estearato de aluminio, hidroxipropilmetilcelulosa y similares. Es posible que tales agentes aglutinantes actúen adicionalmente como agentes secuestrantes de agua (por ejemplo, povidona).
- Como se usa en el presente documento, el término “relleno” se refiere a cualquier material o composición farmacéuticamente aceptable agregado a una formulación para añadir volumen. Los rellenos adecuados incluyen, pero no se limitan a manitol, lactosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silificada y fosfato dicálcico.
- 10 Como se usa en el presente documento, el término “lubricante” se refiere a cualquier agente farmacéuticamente aceptable que reduce la fricción de la superficie, lubrica la superficie del gránulo, disminuye la tendencia a la acumulación de electricidad estática y/o reduce la friabilidad de los gránulos. Por lo tanto, los lubricantes pueden servir como agentes antiaglomerantes. Los lubricantes convencionales incluyen ácido esteárico y compuestos relacionados, tales como estearato de magnesio y estearilfumarato de sodio. Los lubricantes alternativos incluyen dibehenato de glicerilo, sílice coloidal, talco, otro aceite vegetal hidrogenado o triglicéridos. Los ejemplos de lubricantes alternativos adecuados incluyen, pero no se limitan a dibehenato de glicerilo.
- 15 Como se usa en el presente documento, el término “disgregante” se refiere a los materiales agregados a la composición para ayudar a que se rompa (se desintegre) y libere los medicamentos. Los ejemplos de disgregantes incluyen, pero no se limitan a polímeros solubles en agua no sacáridos, tales como povidina reticulada. Otros disgregantes que también pueden usarse incluyen, por ejemplo, croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico y similares, por ejemplo, véase Khattab (1992) J. Pharm. Pharmacol. 45: 687-691.
- 20 El término “secar” y “secado” se refieren a un proceso que disminuye el contenido de agua de una composición a un nivel deseado.
- Los términos “compresión”, “moldeo” y “prensado” se refieren al proceso de aplicar fuerza de compresión a una formulación (polvo o gránulos), como dentro de una matriz, para formar un comprimido. Las expresiones “tableta comprimida” y “comprimido prensado” significan cualquier comprimido formado por dicho proceso.
- 25 La expresión “adhesión de película” se refiere a la adherencia del material a las superficies de perforación del comprimido. Si se permite que se acumule suficiente material en las superficies de perforación, entonces, entre otros defectos, los pesos de los comprimidos pueden reducirse por debajo de los límites aceptables (Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 93 (2), 2004).
- 30 El término “comprimido” se usa en su contexto común, y se refiere a una composición sólida hecha por compresión y/o moldeo de una mezcla de composiciones en una forma conveniente para tragar o aplicar a cualquier cavidad corporal.
- Como se usa en el presente documento, la “concentración del comprimido” se calcula en base a la cantidad de compuesto I.
- 35 Como se usa en el presente documento, el “porcentaje de carga” se calcula por referencia al porcentaje en peso del compuesto I
- La expresión “pH bajo” se refiere a un pH medido de menos de 5, tal como menos de 3, por ejemplo entre 0 y 3.
- 40 La expresión “disolución satisfactoria in vitro” se refiere a un porcentaje de disolución mayor o igual al 70% en 30 minutos en un medio de disolución adecuado a 37 °C ± 0,5 °C según lo medido utilizando el procedimiento general de la Farmacopea de los Estados Unidos (Aparato 2).
- La expresión “formulación estable” se refiere a una formulación que, después de un almacenamiento de 4 semanas a temperatura y humedad elevadas, como 40 °C y 75% de humedad relativa, presenta una absorción de agua de menos del 10%, como menos del 5%, por ejemplo, entre el 0 y el 5%; y/o una degradación química de menos del 3%, tal como menos del 2,5%, por ejemplo, entre el 0 y el 2,5%; y/o que exhibe una disolución in vitro satisfactoria.
- 45 El término “capacidad de producción” significa el grado en que un producto puede fabricarse con relativa facilidad a un costo mínimo y máxima confiabilidad.
- Descripción de las figuras
- La Figura 1 muestra un gráfico del porcentaje de disolución utilizando un regulador de ácido clorhídrico/cloruro de sodio de pH 1,3 de diez formulaciones de comprimidos alternativos.
- 50 La Figura 2 muestra un gráfico del porcentaje de disolución utilizando un regulador de ácido clorhídrico/cloruro de sodio de pH 1,3 de otras diecinueve formulaciones de comprimidos alternativos.

La Figura 3 muestra un gráfico del porcentaje de disolución utilizando fórmulas de comprimidos alternativas de regulador de fosfato de pH 6,8 en las que se varió el contenido de lubricante.

5 La Figura 4 muestra un gráfico del porcentaje de disolución usando un regulador de ácido clorhídrico/cloruro de sodio de pH 1,3 para diez formulaciones de comprimidos alternativas en las que se variaron la fórmula (I), el carbonato de magnesio y el lubricante.

La Figura 5 muestra un gráfico del porcentaje de disolución utilizando un regulador de fosfato de pH 6,8 para diez formulaciones de comprimidos alternativas en las que se variaron la fórmula (I), el carbonato de magnesio y el lubricante.

### Ejemplos

10 La invención se comprende adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos, que pretenden ser puramente ilustrativos de la invención. La presente invención no está limitada en su alcance por los aspectos ejemplificados, que pretenden ser ilustraciones de aspectos individuales de la invención solamente. Varias modificaciones de la invención, además de las descritas en este documento, serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior y las figuras adjuntas. Tales modificaciones caen dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

15 En los ejemplos de abajo, así como a lo largo de toda la solicitud, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se definen, las expresiones tienen sus significados aceptados en general.

API = ingrediente farmacéutico activo

CCS = croscarmelosa sódica

20 CrosPov = crospovidona

BP = British Pharmacopoeia 2012

DCPD = fosfato dicálcico (anhidro)

DCPD = fosfato dicálcico (dihidrato)

Glydb = dibehenato de glicerilo

25 HPC = hidroxipropilcelulosa

L-HPC = hidroxipropilcelulosa, en baja sustitución

LOD = pérdida por secado

Mag carb = carbonato de magnesio

MCC = celulosa, microcristalina

30 MgSt = estearato de magnesio

min = minuto

ml = mililitro

nm = nanómetro

JP = Japanese Pharmacopoeia 15th Edition, versión inglesa (Society of Japanese Pharmacopoeia) 2006

35 PhEur = European Pharmacopoeia 6th Edition (Directorate for the Quality of Medicines of the Council of Europe) 2009

rpm = revoluciones por minuto

SLS = laurilsulfato sódico

SSF = estearilfumurato sódico

40 SSG = glicolato de almidón sódico

USP/USP-NF = United States Pharmacopoeia 31 / National Formulary 26 (The United States Pharmacopoeia Convention) 2008



ES 2 742 400 T3

UV = ultravioleta

p/p = peso por peso

La Tabla 1 a continuación muestra los materiales utilizados, el estado farmacopeico, el grado y el proveedor.

5

Tabla 1

Material	Farmacopea	Grado	Proveedor
Manitol	PhEur USP-NF JP	Pearlitol 160c	Roquette Freres S.A. (Francia)
Celulosa, microcristalina	PhEur USP-NF JP	Avicel® PH-101	FMC Biopolymer (Irlanda)
Celulosa salicificada, microcristalina	USP-NF	Prosolv® 90	Rettenmaier UK Ltd (Reino Unido)
Fosfato dicálcico (anhidro)	PhEur BP JP USP	Calipharm A	Innophos (Estados Unidos)
Fosfato dicálcico (dihidrato)	PhEur BP JP USP	Calipharm D	Innophos (Estados Unidos)
Bicarbonato de sodio	PhEur BP JP USP	N/A	Dr Paul Lohmann (Alemania)
Carbonato de calcio (pesado)	PhEur BP JP USP	N/A	Dr Paul Lohmann (Alemania)
Carbonato de magnesio (pesado)	PhEur BP JP USP	N/A	Dr Paul Lohmann (Alemania)
Fosfato disódico (dibásico)	PhEur BP JP USP-NF	N/A	Budenheim (Estados Unidos)
Glicolato de almidón sódico	Ph Eur USP-NF	Glycolys LV	Roquette Freres S.A. (Francia)
Hidroxipropilcelulosa, en baja sustitución	JP USP-NF	L-HPC	Shin Etsu, (Japón)
Croscarmelosa sódica	Ph Eur USP JP	Ac-di-Sol	FMC Biopolymer (Irlanda)

ES 2 742 400 T3

Crospovidona	PhEur BP USP-NF	Polyplasdone XL	Ashland Speciality Ingredients, (Reino Unido)
Hidroxipropilcelulosa	PhEur BP USP-NF JP	Klucel EXF	Ashland Speciality Ingredients (Reino Unido)
Hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa)	PhEur BP USP-NF JP	Pharmacoat 603	Shin Etsu, (Japón)
Laurilsulfato sódico (dodecilsulfato sódico)	USP NF	N/A	Sigma Aldrich (Reino Unido)
Estearato de magnesio	PhEur USP-NF JP	NF Non Bovine	Mallinckrodt (Estados Unidos)
Estearilfumarato sódico	PhEur BP USP-NF	Pruv	JRS Pharma (Alemania)
Dibehenato de glicerilo	PhEur USP	Compritol 888 ATO	Gattefosse (Francia)
Opadry II Biege	N/A	N/A	Colorcon (Estados Unidos)

La tabla 2 a continuación muestra el equipo usado, el modelo y el proveedor.

Tabla 2

Equipo	Modelo	Proveedor
Pro-C-ept	Mi-pro	Pro-C-ept, Bélgica
Diosna	P1/6	Dierks & Sohne GmbH, Osnabrück, Alemania
Collette	Gral 10 & Gral 25	Collette Machines, Bélgica
Quadro	Comil U3 & Comil 194	Quadra Engineering, Waterloo, Canadá
WAB	Turbula T2F	Willy A. Bachofen AG, MuttENZ, Suiza
Copley Mobile Blender	Mobile Blender	Copley Scientific, Nottingham, Reino Unido
Aeromatic	Strea 1	Casburt Pharmaceutical Equipment, Stoke-on-Trent, Reino Unido
Aeromatic-Fielder	MP1	Aeromatic Fielder, Eastleigh, Reino Unido
Vector	MFL.01	Vector Corporation, Marion, IA, Estados Unidos
Glatt	59P	Glatt GmbH, Binzen, Alemania
Riva	Piccola-Nova,	RivaSA, Buenos Aires, Argentina
Manesty	F3	Manesty, Knowsley, Reino Unido
Korsch	Korsch XL 100	Korsch AG, Berlin, Alemania
Riva	Riva mini-press	RivaSA, Buenos Aires, Argentina

Riva	Piccola W.I.P	RivaSA, Buenos Aires, Argentina
O'Hara	Labcoat II-X	O'hara technologies Inc., Ontario, Canadá

**Ejemplo 1: Evaluación del rendimiento de disolución de diez formas de comprimidos alternativas**

- 5 Se ha encontrado que la reología de la fórmula (I) puede cambiar en ciertas condiciones. En particular, la fórmula (I) se puede convertir de un polvo cristalino a un material altamente viscoso a bajo pH y a alta concentración (ambas condiciones deben cumplirse en forma simultánea). Teóricamente, estas condiciones se cumplirán en el microambiente de la matriz del comprimido, ya sea utilizando un método de disolución de bajo pH (por ejemplo, pH 1,3) o en el estómago. El área superficial relativa de la fórmula (I) se reduce cuando se forma el material viscoso y esto se asocia con una velocidad reducida de solubilización de la fórmula (I). Esto se puede observar como una velocidad de disolución reducida utilizando un método de pH bajo.
- 10 Sobre la base de esta comprensión fundamental, hay dos mecanismos hipotéticos para evitar la transformación reológica; primero, para no permitir que la fórmula (I) se solubilice en un ambiente de pH bajo (hipótesis I); segundo, si no se puede evitar la dispersión en un entorno de pH bajo, dispersar la fórmula (I) rápidamente antes de que pueda ocurrir la transformación (hipótesis II). La hipótesis II depende de la concentración de la fórmula (I) en la matriz del comprimido, ya que las concentraciones más altas de la fórmula (I) reducen la probabilidad de una rápida dispersión.
- 15 Se prepararon diez prototipos de comprimidos diferentes a partir de una formulación de granulación húmeda utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. La composición de cada uno de estos comprimidos se describe en la Tabla 3.

Tabla 3

Corrida	Fórmula (I), % p/p	Tipo de MCC (nivel, % p/p)	Nivel de manitol (% p/p)	Tipo de regulador de pH (% p/p)	Tipo de disgregante (% p/p)	HPC (% p/p)
1	20	Avicel (48,5) PH	10120	N/A	SSG (7,5)	3
2	40	Avicel (34,3) PH	10114,2	N/A	SSG (7,5)	3
3	40	Avicel (16,7) PH	10111,8	NaHCO <sub>3</sub> (20,0)	SSG (7,5)	3
4	40	Avicel (16,7) PH	10111,8	CaCO <sub>3</sub> (20,0)	SSG (7,5)	3
5	40	Avicel (16,7) PH	10111,8	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> (20,0)	SSG (7,5)	3
6	40	Avicel (16,7) PH	10111,8	MgCO <sub>3</sub> (20,0)	SSG (7,5)	3
7	40	Prosolv® (34,3)	SMCC 14,2	N/A	SSG (7,5)	3
8	40	N/A	31,0	NaHCO <sub>3</sub> (20,0)	SSG (5)	3
9	20	Avicel (48,5) PH	10120	N/A	CCS (7,5)	3
10	20	Avicel (48,5) PH	10120	N/A	CrosPov (7,5)	3

- 20 La corrida 1 es comparable a la formulación clínica de la fase 1 y es el control positivo. La corrida 2 es un control negativo ya que contiene una alta concentración de la fórmula (I) y no tiene agente alcalinizante. La corrida 5 prueba la hipótesis I (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> es un agente alcalinizante). Las corridas 7, 9 y 10 prueban la hipótesis II (sin agente alcalinizante, pero con diferentes disgregantes). Las corridas 3, 4, 6 y 8 prueban tanto la hipótesis I como la II (contienen agentes alcalinizantes carbonato/bicarbonato que aumentan el microentorno de pH y liberan dióxido de carbono en condiciones ácidas; la liberación de dióxido de carbono puede ayudar a dispersar la fórmula (I)).
- 25

## ES 2 742 400 T3

5 La fórmula (I) y los excipientes (excepto el lubricante) descritos en la Tabla 1 (tamaño total del lote de aproximadamente 250 g) se cargaron en un mezclador-granulador (Diosna, tazón de 1 litro, P1/6) y se mezclaron. Se añadió agua purificada a los polvos con una mezcla adicional hasta que se formó una masa húmeda adecuada. Los gránulos resultantes se secaron hasta un contenido de humedad apropiado ( $\leq 2\%$  p/p de LOD) utilizando un secador de lecho fluido (Vector, MFL.01) con una temperatura del aire de entrada de 65 °C. Los gránulos secos se molieron utilizando una criba de tamaño apropiado (1 mm, Quadra Comil U3).

Luego, se añadió SSF a los gránulos (Tabla 4), que luego se mezclaron (WAB turbula) durante 10 minutos a 55 rpm antes de comprimirlos en los núcleos de los comprimidos utilizando un equipo de compresión convencional (prensa de comprimidos Manesty F3).

10

Tabla 4

Gránulos molidos de la variante de composición (Tabla Adición de SSF (% p/p) 1)	
1	1
2	1
3	2
4	2
5	2
6	2
7	2
8	2
9	2
10	2

15

La concentración de SSF en las composiciones se incrementó después de la corrida 2 para permitir una procesabilidad viable durante la compresión. En teoría, esto reduciría la adhesión del material a los punzones y matrices de comprimidos (Pharmaceutical Powder Compaction Technology, editado por Goran Alderborn y Christer Nystrom, Informa Healthcare, Nueva York, 2008). Sin embargo, el aumento del nivel de lubricante también reduce típicamente la velocidad de disolución debido a la naturaleza hidrófoba del lubricante.

Otras condiciones de proceso se dan en la Tabla 5.

Tabla 5

Corrida	Picador (rpm)	Impulsor (rpm)	Agua total añadida (ml)	Tiempo de granulación total (min)
1	1000	300	81	4,1
2	1000	300	40	2,0
3	1500	750	65	6,5
4	1500	750	80	8,0
5	1500	750	80	8,0
6	1500	750	65	6,5
7	1500	750	70	7,0
8	1500	750	25	2,5
9	1500	750	80	8,0
10	1500	750	70	7,0

Las velocidades del impulsor y del picador se incrementaron después de la corrida 2 para permitir una procesabilidad viable durante la compresión. En teoría, el aumento de estas condiciones del proceso aumenta la densidad de los gránulos (Powder Technology, 117, págs. 3-39, 2001), lo que ayuda al flujo de gránulos y reduce la película de perforación. Sin embargo, aumentar la densidad de los gránulos también reduce típicamente la velocidad de disolución.

5

De manera similar, el aumento del agua total añadida (Powder Technology, 88, pp 15-20,1996) y el tiempo de granulación (la densificación de gránulos es un proceso de velocidad) también es probable que aumente la densidad de los gránulos y, por lo tanto, reduzca la velocidad de disolución.

10

La disolución se determinó de acuerdo con el procedimiento general de la Farmacopea de los Estados Unidos utilizando el aparato 2 con ácido clorhídrico a pH 1,3 y una solución reguladora de cloruro de sodio a 37 °C ± 0,5 °C y una velocidad de agitación de 50 rpm. A los 15, 30 y 60 minutos, los medios de disolución se retiraron y la concentración de la fórmula (I) en solución se determinó mediante espectroscopia UV a una longitud de onda de 311 nm frente a una solución estándar externa. Los perfiles de disolución se muestran en la Figura 1, los datos de disolución se presentan en la Tabla 6.

15

Tabla 6

Corrida	15 minutos	30 minutos	60 minutos
1	67,4	76,1	85,8
2	42,9	50,7	62,6
3	100,6	99,9	100,3
4	65,3	77,0	86,1
5	29,4	43,8	53,1
6	92,4	95,1	96,7
7	48,1	55,5	65,7
8	100,1	99,3	99,7
9	53,2	63,4	78,0
10	54,9	63,4	74,4

**Ejemplo 2: Evaluación de la adhesión de película de comprimidos de diez formas alternativas de comprimidos**

20

Se prepararon diez prototipos de comprimidos diferentes a partir de una formulación de granulación húmeda utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. La composición y el proceso de fabricación de cada uno de estos comprimidos se describen en el Ejemplo 1.

25

La adhesión del material a las superficies de perforación de comprimidos (descrita a continuación como “adhesión de la película”) es un defecto bien conocido del proceso de formación de comprimidos (Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 93(2), 2004). El alcance de la adhesión de la película se evaluó visualmente para cada formulación y se informó en la Tabla 7.

Tabla 7

Corrida	Adhesión de la película
1	★ ★
2	★★★★
3	★
4	Sin adhesión de la película
5	Sin adhesión de la película

6	★
7	★★
8	★★★
9	Sin adhesión de la película
10	Sin adhesión de la película

★ = menor

★★ = moderada

★★★ = severa

5 **Ejemplo 3: Evaluación de la absorción de agua en comprimidos de diez formas de comprimidos alternativas**

10 Se prepararon diez prototipos de comprimidos diferentes a partir de una formulación de granulación húmeda utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. La composición y el proceso de fabricación de cada una de estas composiciones de comprimidos se describen en el Ejemplo 1. El alcance de la absorción de agua se midió para cada formulación (véase la Tabla 8). Los comprimidos se expusieron a un ambiente controlado (40 °C y 75% de humedad relativa) durante un mes.

Tabla 8

Corrida	Absorción de agua (% p/p)
1	8,5
2	7,9
3	32,2
4	13,5
5	27,9
6	4,4
7	7,6
8	32,2
9	9,1
10	8,8

**Ejemplo 4: Evaluación del rendimiento de disolución de otras diecinueve formas de comprimidos alternativas**

15 La corrida 6 (Ejemplos 1, 2 y 3) se seleccionó para un desarrollo adicional porque, a diferencia de otras composiciones, mostró una mejora notable en la disolución de pH 1,3 (Figura 1), una mejora en la adhesión de la película de punzones (Tabla 7) y baja absorción de agua (Tabla 8).

20 Se prepararon diecinueve prototipos de comprimidos diferentes a partir de una formulación de granulación húmeda usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. La composición de cada uno de estos comprimidos es cualitativamente similar a la corrida 6. Las composiciones cuantitativas se exponen en la Tabla 9.

Tabla 9

Corrida	Fórmula (1) (%MCC p/p)	Manitol (% p/p)	Mag Carb (%HPC p/p)	SSG (% p/p)	SSF (% p/p)	Adición de agua (% p/p)
---------	------------------------	-----------------	---------------------	-------------	-------------	-------------------------

## ES 2 742 400 T3

1	21,3	0,0	59,7	10,0	1,0	5,0	3,0	20,10
2	21,3	30,0	29,7	10,0	1,0	5,0	3,0	26,20
3	21,3	0,0	39,7	30,0	1,0	5,0	3,0	15,00
4	21,3	34,8	0,0	34,8	1,0	5,0	3,0	45,00
5	21,3	0,0	57,7	10,0	3,0	5,0	3,0	20,00
6	21,3	30,0	27,7	10,0	3,0	5,0	3,0	35,00
7	21,3	0,0	37,7	30,0	3,0	5,0	3,0	15,00
8	21,3	33,8	0,0	33,8	3,0	5,0	3,0	40,20
9	21,3	0,0	54,7	10,0	1,0	10,0	3,0	20,00
10	21,3	30,0	24,7	10,0	1,0	10,0	3,0	30,00
11	21,3	0,0	34,7	30,0	1,0	10,0	3,0	30,40
12	21,3	32,3	0,0	32,3	1,0	10,0	3,0	40,00
13	21,3	0,0	52,7	10,0	3,0	10,0	3,0	20,30
14	21,3	30,0	22,7	10,0	3,0	10,0	3,0	32,50
15	21,3	0,0	32,7	30,0	3,0	10,0	3,0	32,40
16	21,3	31,3	0,0	31,3	3,0	10,0	3,0	35,30
17	21,3	15,0	31,2	20,0	2,0	7,5	3,0	40,00
18	21,3	15,0	31,2	20,0	2,0	7,5	3,0	40,00
19	21,3	15,0	31,2	20,0	2,0	7,5	3,0	40,30

La fórmula (I) y los excipientes descritos en la Tabla 9 (tamaño total del lote de aproximadamente 1,5 kg) se cargaron en un mezclador-granulador (Colette Gral 10) y se mezclaron. Se añadió agua purificada (que iba del 15% p/p al 45% p/p como se indica en la Tabla 9) a los polvos con una mezcla adicional hasta que se formó una masa húmeda adecuada (de aproximadamente 3 a 14 minutos) a 420 rpm. Los gránulos resultantes se secaron hasta un contenido de humedad apropiado ( $\leq 2\%$  de LOD) utilizando un secador de lecho fluido (Aeromatic Strea 1) a una temperatura de aire de entrada de 80 °C. Los gránulos secos se molieron utilizando una criba de tamaño apropiado (1,4 mm, Quadro Comil U3). Después se añadió SSF a los gránulos, que luego se mezclaron (Copley, tambor de 7,5 litros Mobile Blender) durante 5 minutos a 25 rpm antes de prensarlos en los núcleos de los comprimidos utilizando un equipo de preparación de comprimidos convencional (Korch XL100).

La disolución se determinó de acuerdo con el procedimiento general de la Farmacopea de los Estados Unidos utilizando el aparato 2 con ácido clorhídrico a pH 1,3 y solución regulada de cloruro de sodio a 37 °C  $\pm$  0,5 °C y velocidad del agitador de 50 rpm. A los 15, 30 y 60 minutos, los medios de disolución se retiraron y la concentración de la fórmula (I) en solución se determinó mediante espectroscopia UV a una longitud de onda de 311 nm frente a una solución estándar externa. Los perfiles de disolución se muestran en la Figura 2, los datos de disolución se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10

Corrida	15 minutos	30 minutos	60 minutos
1	82,6	91,3	91,8
2	68,9	78,6	89,2
3	67,5	77	86,3
4	101,1	100,7	100,2
5	91,7	97,8	99,8

## ES 2 742 400 T3

6	96,9	97	97,5
7	61,8	73,9	89,9
8	107,2	106,9	107,9
9	54,5	69,4	84,9
10	98,6	93,6	98
11	92,9	97,9	101,3
12	104,3	108,7	112,8
13	106,3	108,1	108,5
14	101,1	100,8	101,1
15	100	99,5	100,4
16	97,5	99,9	101,3
17	97,9	88,7	98,3
18	86	94,5	100,4
19	82,6	91,3	91,8

### Ejemplo 5: Evaluación de la estabilidad química de dieciséis formas de comprimidos alternativas

Se prepararon dieciséis prototipos de comprimidos diferentes a partir de una formulación de granulación húmeda utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. La composición y el proceso de fabricación de cada uno de estos comprimidos se describen en la Tabla 11.

5

Tabla 11

Orden corrida	de Relleno principal	Relleno secundario	Disgregante	Aglutinante	Tensioactivo	Lubricante
1	Manitol	DCPA	L-HPC	HPC	Ninguno	SSF
2	Manitol	DCPD	SSG	HPC	Ninguno	SSF
3	Manitol	DCPD	L-HPC	HPC	SLS	MgST
4	Manitol	DCPA	SSG	HPMC	SLS	SSF
5	Manitol	DCPA	L-HPC	HPMC	Ninguno	MgST
6	MCC	DCPA	SSG	HPMC	Ninguno	SSF
7	MCC	DCPA	L-HPC	HPC	SLS	SSF
8	Manitol	DCPD	L-HPC	HPMC	SLS	SSF
9	MCC	DCPD	L-HPC	HPMC	Ninguno	SSF
10	MCC	DCPA	L-HPC	HPMC	SLS	MgST
11	MCC	DCPA	SSG	HPC	Ninguno	MgST
12	MCC	DCPD	L-HPC	HPC	Ninguno	MgST
13	Manitol	DCPA	SSG	HPC	SLS	MgST
14	Manitol	DCPD	SSG	HPMC	Ninguno	MgST
15	MCC	DCPD	SSG	HPMC	SLS	MgST



16                    MCC                    DCPD                    SSG                    HPC                    SLS                    SSF

5 La fórmula (I) y los excipientes (excepto el lubricante) descritos en la Tabla 11 (tamaño total del lote de aproximadamente 50 g) se cargaron en un mezclador-granulador (Mi-Pro, bol de 500 ml) y se mezclaron. Se añadió agua purificada (aproximadamente 10 ml/min) a los polvos con una mezcla adicional hasta que se formó una masa húmeda adecuada. Los gránulos resultantes se secaron hasta un contenido de humedad apropiado ( $\leq 2\%$  p/p de LOD) utilizando un secador de lecho fluido (Vector, MFL.01). Los gránulos secos se molieron utilizando una criba de tamaño apropiado (1 mm, Quadro Comil U3). Luego se añadió lubricante a los gránulos, que luego se mezclaron (TABBUL) durante 4 minutos a 24 rpm antes de comprimirlos en los núcleos de los comprimidos utilizando un equipo de preparación de comprimidos convencional (prensa de comprimidos Manesty F3).

10 Las impurezas totales se midieron mediante la inyección de la muestra preparada y las soluciones estándar en un sistema LC seleccionado para asegurar la separación de la fórmula (I) de las impurezas y excipientes orgánicos. Las respuestas cromatográficas debidas a la fórmula (I) y las impurezas orgánicas se miden en un detector de UV a una longitud de onda de 245 nm. La respuesta debida a la fórmula (I) presente en la muestra se comparó con la de un estándar y se calculó su ensayo. El nivel de impurezas orgánicas se calculó como % p/p. Se asumió una respuesta equivalente entre la fórmula (I) y las impurezas orgánicas.

15 Las muestras se almacenaron en un ambiente controlado durante cuatro semanas a 60 °C y 80% de humedad relativa. Después del análisis, las muestras con SSF en su composición contenían  $0,99 \pm 0,36\%$  (media  $\pm$  desviación estándar en %) y las muestras con MgSt en su composición contenían  $1,93 \pm 1,34\%$  (media  $\pm$  desviación estándar en %).

20 **Ejemplo 6: Evaluación del rendimiento de disolución al variar la concentración de SSF e inclusión de un lubricante alternativo**

25 No se logró el alcance completo de la liberación para cada uno de los prototipos de formulaciones presentados en el Ejemplo 4 en una solución regulada con fosfato de pH 6,8. Se investigó el efecto del lubricante y se prepararon cinco prototipos de comprimidos diferentes mediante un proceso de granulación húmeda utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. La composición de cada una de estos comprimidos se describe en la Tabla 12.

Tabla 12

Corrida	Gránulos molidos de la variante de composiciónSSF (% p/p) (Tabla 5)	Glydb (% p/p)
0% de SSF	17 y 18	0,0
1% de SSF	17 y 18	1,0
2% de SSF	17 y 18	2,0
5% de SSF	17 y 18	5,0
3% de Glybd	17 y 18	N/A

30 Los gránulos no lubricados molidos de las variantes de prototipo 17 y 18 (composiciones equivalentes), presentados en el Ejemplo 4 (Tabla 9), se combinaron con el nivel relevante de lubricante, presentado en la Tabla 12, y se mezclaron (WAB turula) durante 5 minutos a 25 rpm antes de prensarlos en los núcleos de los comprimidos usando un equipo de preparación de comprimidos convencional (RIVA minipress). La disolución se determinó de acuerdo con el procedimiento general de la Farmacopea de los Estados Unidos utilizando el aparato 2 con una solución regulada con fosfato de pH 6,8 a  $37 \text{ °C} \pm 0,5 \text{ °C}$  y una velocidad de agitación de 75 rpm. A los 15, 30, 45 y 60 minutos, los medios de disolución se retiraron y la concentración de la fórmula (I) en solución se determinó mediante espectroscopia UV a una longitud de onda de 298 nm frente a una solución estándar externa. Los resultados de la disolución se muestran en la Figura 3 y los datos de la disolución se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13

Corrida	15 minutos	30 minutos	45 minutos	60 minutos
0% de SSF	85	94	97	99
1% de SSF	83	91	94	96

2% de SSF	74	81	86	89
5% de SSF	65	71	74	76
3% de Glybd	83	93	97	99

### Ejemplo 7: Evaluación de comprimidos de la fórmula (I) preparados con diferentes lubricantes

Se prepararon tres prototipos de comprimidos diferentes a partir de una formulación de granulación húmeda utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. La composición de cada una de estos comprimidos (incluida una gama de lubricantes, es decir, MgSt, SSF y Glydb) se describe a continuación.

La composición farmacéutica comprende los siguientes componentes (% p/p):

	Composición A	(% p/p)	Composición B	(% p/p)	Composición C	(% p/p)
API	Fórmula (I)	10,0	Fórmula (I)	21,3	Fórmula (I)	21,3
Relleno primario	Manitol	60,0	Manitol	31,2	Manitol	31,2
Relleno secundario	DCPD	20,0	MCC	15,0	MCC	15,0
Relleno terciario			MgCO <sub>3</sub>	20,0	MgCO <sub>3</sub>	20,0
Disgregante	SSG	5,0	SSG	7,5	SSG	7,5
Aglutinante	HPMC	4,0	HPC	2,0	HPC	2,0
Lubricante	MgSt	1,0	SSF	3,0	Glydb	3,0

Los procesos de preparación para las composiciones A, B y C se dan en el Ejemplo 5, el Ejemplo 4 y el Ejemplo 6, respectivamente.

Se realizó una evaluación del rendimiento de la disolución del comprimido (Tabla 14). La disolución se determinó de acuerdo con el procedimiento general de la Farmacopea de los Estados Unidos utilizando el aparato 2 con una solución regulada con fosfato de pH 6,8 a 37 °C ± 0,5 °C y una velocidad de agitación de 50 rpm. A los 15, 30 y 60 minutos, los medios de disolución se retiraron y la concentración de la fórmula (I) en solución se determinó mediante espectroscopia UV a una longitud de onda de 298 nm frente a una solución estándar externa.

Tabla 14

Composición	15 minutos	30 minutos	60 minutos
A	55,8	82,5	88,3
B	69,3	76,3	78,1
C	79,0	88,2	93,7

La composición C se seleccionó para un estudio adicional porque, a diferencia de otras composiciones, (i) no contenía MgSt, que en promedio daba más impurezas que la SSF (Ejemplo 5); (ii) no contenía SSF, cuya inclusión puede afectar el grado de liberación de la disolución (Figura 3); y (iii) demostró un rendimiento de disolución aceptable en todo el intervalo de pH fisiológicamente relevante (Tabla 15).

Tabla 15

Composición	15 minutos	30 minutos	60 minutos
pH 1,3	98,2	101,5	102,0
pH 6,8	79,0	88,2	93,7

**Ejemplo 8: Evaluación del rendimiento de disolución de diez formulaciones de comprimidos alternativas**

5 Se prepararon diez prototipos de comprimidos alternativos a partir de una granulación húmeda utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. La composición de cada una de estos comprimidos es cualitativamente similar a la composición C (Ejemplo 7). Las composiciones cuantitativas se exponen en la Tabla 16.

Tabla 16

Composición	API (% p/p)	MgCO <sub>3</sub> (% p/p)	Glydb (% p/p)	Manitol (% p/p)	MCC (% p/p)	SSG (% p/p)	HPC (% p/p)
1	10	15	8	38,72	18,78	7,5	2
2	40	25	8	11,67	5,83	7,5	2
3	10	25	1	36,79	17,71	7,5	2
4	40	15	1	23,29	11,21	7,5	2
5	40	25	8	11,67	5,83	7,5	2
6	10	15	1	43,55	20,95	7,5	2
7	40	25	1	16,54	7,96	7,5	2
8	10	25	8	31,67	15,83	7,5	2
9	21,33	20	3	31,17	15	7,5	2
10	21,33	20	3	31,17	15	7,5	2

10 La fórmula (I) y los excipientes (excepto el lubricante) descritos en la Tabla 16 (tamaño total del lote de aproximadamente 250 g) se cargaron en un mezclador-granulador (Diosna, tazón de 1 litro, P1/6) y se mezclaron. Se añadió agua purificada (aproximadamente 10 ml/min) a los polvos con una mezcla adicional hasta que se formó una masa húmeda adecuada. Los gránulos resultantes se secaron hasta un contenido de humedad apropiado ( $\leq 2$  % p/p de LOD) utilizando un secador de lecho fluido (Aeromatic Strea 1). Los gránulos secos se molieron utilizando una criba de tamaño apropiado (1,4 mm, Quadro Comil U3). Luego se añadió lubricante a los gránulos, que luego se mezclaron (TABBUL) durante 10 minutos a 55 rpm. Luego, los gránulos se prensaron en núcleos de comprimidos (cada núcleo se normalizó a 80 mg de fórmula 1) utilizando un equipo de preparación de comprimidos convencional (prensa de comprimidos Riva Piccola (W.I.P)) a una presión normalizada de 100 MPa.

15 Se realizó una evaluación del rendimiento de la disolución del comprimido (tablas 17 y 18). La disolución se determinó de acuerdo con el procedimiento general de la Farmacopea de los Estados Unidos utilizando el aparato 2 con una solución de fosfato de pH 6,8 y una solución de cloruro de sodio y pH 1,3 a una temperatura de  $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,5$  °C y una velocidad de agitación de 50 rpm. A los 15, 30 y 60 minutos, los medios de disolución se retiraron y la concentración de la fórmula (I) en solución se determinó mediante espectroscopia UV a una longitud de onda de 311 nm (para solución de pH 1,3) o 298 nm (para solución de pH 6,8) contra una solución estándar externa. Los resultados de la disolución se muestran en la Tabla 17/Figura 4 (pH 1,3) y en la Tabla 18/Figura 5 (pH 6,8).

Tabla 17

Composición	15 minutos	30 minutos	60 minutos
1	104	102	102
2	84	90	93
3	95	94	94
4	72	79	87
5	78	90	95
6	111	110	110

7	91	93	95
8	100	98	98
9	98	97	98
10	96	95	96

Tabla 18

Composición	15 minutos	30 minutos	60 minutos
1	67	86	97
2	38	56	73
3	55	72	84
4	38	58	77
5	36	54	72
6	83	98	105
7	56	75	87
8	71	86	93
9	56	77	91
10	47	68	84

5 **Ejemplo 9: Evaluación de la adhesión de la película de comprimidos de diez formulaciones de comprimidos alternativas**

Se prepararon diez prototipos de comprimidos alternativos a partir de una formulación de granulación húmeda utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. La composición y el proceso de fabricación de cada una de estos comprimidos se describen en el Ejemplo 8.

10 La adhesión del material a las superficies de perforación de comprimidos (descrita a continuación como 'adhesión de la película') es un defecto bien conocido del proceso de formación de comprimidos (Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 93(2), 2004). El alcance de la adherencia de la película se evaluó visualmente para cada formulación y se informó en la Tabla 19.

Tabla 19

Composición	Adhesión de la película
1	Sin adhesión de la película
2	Sin adhesión de la película
3	★ ★
4	★ ★
5	Sin adhesión de la película
6	★ ★
7	★★★
8	Sin adhesión de la película
9	Sin adhesión de la película

10 Sin adhesión de la película

★ = menor

★★ = moderada

★★★ = severa

No se observó una adhesión de la película al punzonador para las composiciones con el 3-8% p/p de glydb. Se observaron niveles moderados a severos de adhesión de la película al punzonador para las composiciones que contenían el 1% p/p de glydb en las condiciones de proceso aplicadas.

**Ejemplo 11: Evaluación de la disolución de una formulación de comprimido alternativa**

5 Se preparó una formulación de comprimido alternativa a partir de una granulación húmeda utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. La composición del núcleo del comprimido es cuantitativamente similar a la composición C (Ejemplo 7) y un revestimiento de película. La composición cuantitativa de la formulación del núcleo del comprimido se presenta en la Tabla 20.

Tabla 20

Componente	Composición (% p/p)
AZD4547	21,33
Manitol	31,17
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	15
Carbonato de magnesio (pesado)	20
Glicolato de almidón sódico	7,5
Hidroxipropilcelulosa	2
Dibehenato de glicerilo	3

10

Se aplicó una capa de película utilizando una mezcla apropiada de excipientes de recubrimiento, Opadry II Biege, suministrado por Colorcon.

15

La fórmula (I) y los excipientes (excepto el lubricante) descritos en la Tabla 20 (tamaño total del lote de aproximadamente 5 kg) se cargaron en un mezclador-granulador (Gral 25) y se mezclaron. Se añadió agua purificada (aproximadamente 166 ml/min) a los polvos con una mezcla adicional hasta que se formó una masa húmeda adecuada. Los gránulos resultantes se secaron hasta un contenido de humedad apropiado ( $\leq 2\%$  p/p de LOD) utilizando un secador de lecho fluido (Glatt 59P). Los gránulos secos se molieron utilizando una criba de tamaño apropiado (1,4 mm, Quadro Comil U3). Después se añadió lubricante a los gránulos, que luego se mezclaron (Copley Mobile Blender, recipiente de 7,5 litros) durante 5 minutos a 25 rpm. Luego, los gránulos se prensaron en núcleos de comprimidos utilizando un equipo de preparación de comprimidos convencional (Riva Piccola-Nova, prensa de comprimidos) para lograr un peso de compresión objetivo de 375 mg. Los núcleos de los comprimidos estaban recubiertos con una capa de película utilizando un equipo de revestimiento de cubeta convencional (O'Hara Labcoat II-X) para lograr un aumento de peso del comprimido del 3% p/p.

20

25

Se realizó una evaluación del rendimiento de disolución del comprimido (Tabla 22). La disolución se determinó de acuerdo con el procedimiento general de la Farmacopea de los Estados Unidos utilizando el aparato 2 con una solución de fosfato de pH 6,8 y una solución de cloruro de sodio y ácido clorhídrico de pH 1,3 a  $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$  y una velocidad de agitación de 50 rpm. A los 15, 30 y 60 minutos, los medios de disolución se retiraron y la concentración de la fórmula (I) en solución se determinó mediante espectroscopia UV a una longitud de onda de 311 nm (para una solución de pH 1,3) o 298 nm (para una solución de pH 6,8) contra una solución estándar externa.

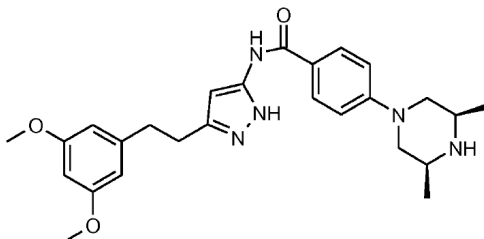
30

Tabla 22

	15 minutos	30 minutos	60 minutos
pH 1,3	95	101	103
pH 6,8	75	87	93

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica que comprende del 15% p/p al 40% p/p del compuesto de la fórmula (I):



5 y del 15% al 25% p/p de un agente efervescente alcalino; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende del 15% p/p al 25% p/p del compuesto de la fórmula (I) y del 15% p/p al 25% p/p del agente efervescente; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

10 3. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente efervescente es carbonato de magnesio.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición comprende entre el 0,25% p/p y el 8% p/p de un lubricante alternativo.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición comprende entre el 2,5% p/p y el 3,5% p/p de un lubricante alternativo.

15 6. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 4 y 5, en donde el lubricante alternativo es dibehenato de glicerilo.

7. Una formulación de granulación húmeda que comprende el 15% p/p al 40% p/p de un compuesto de la fórmula (I), agua, 15% al 25% p/p de un agente efervescente alcalino, rellenos adicionales, agentes aglutinantes y disgregantes.

20 8. Una formulación de granulación húmeda que comprende del 15% p/p al 25% p/p del compuesto de la fórmula (I) y del 15% p/p al 25% p/p de un agente efervescente alcalino; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

9. Una formulación de compactación con rodillo que comprende del 15% p/p al 25% p/p del compuesto de la fórmula (I) y del 15% p/p al 25% p/p de un agente efervescente alcalino; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

25 10. Una formulación de compresión directa que comprende del 15% p/p al 25% p/p del compuesto de la fórmula (I) y/o hidrato del mismo y del 15% p/p al 25% p/p de un agente efervescente alcalino; y que, además, comprende uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables.

11. Una formulación de acuerdo con las reivindicaciones 7 a 10, en la que el agente efervescente es carbonato de magnesio.

30

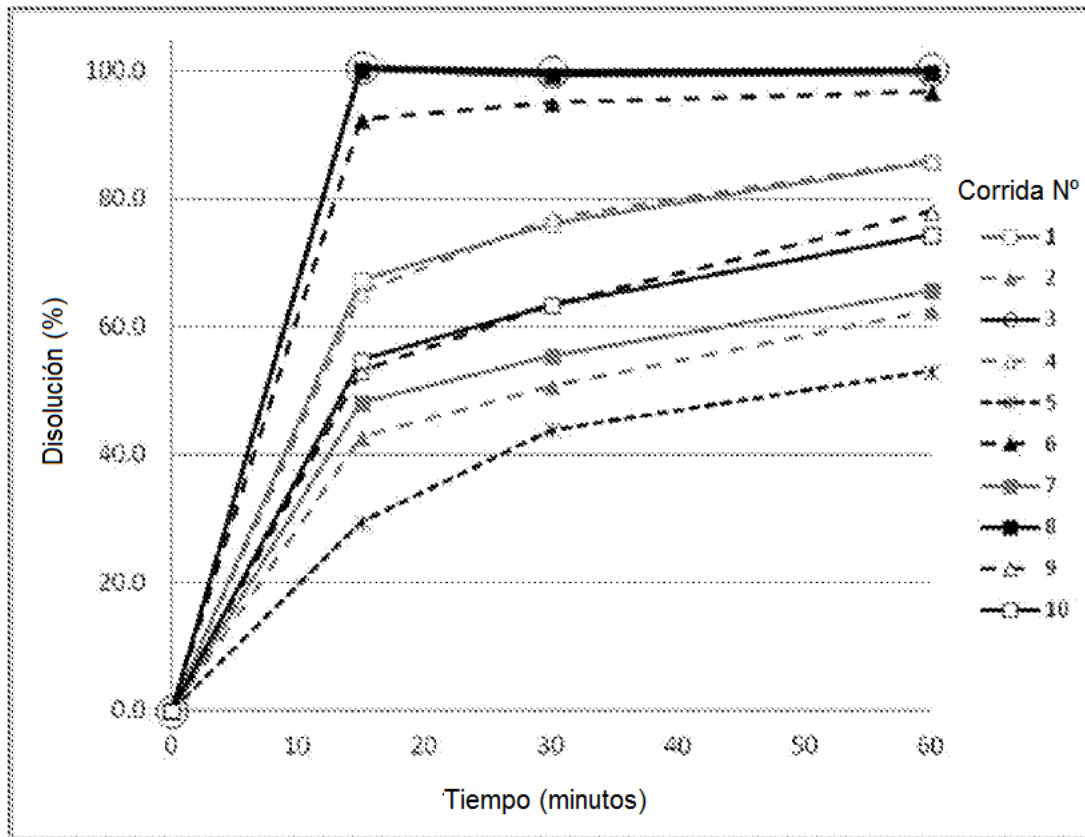


Figura 1

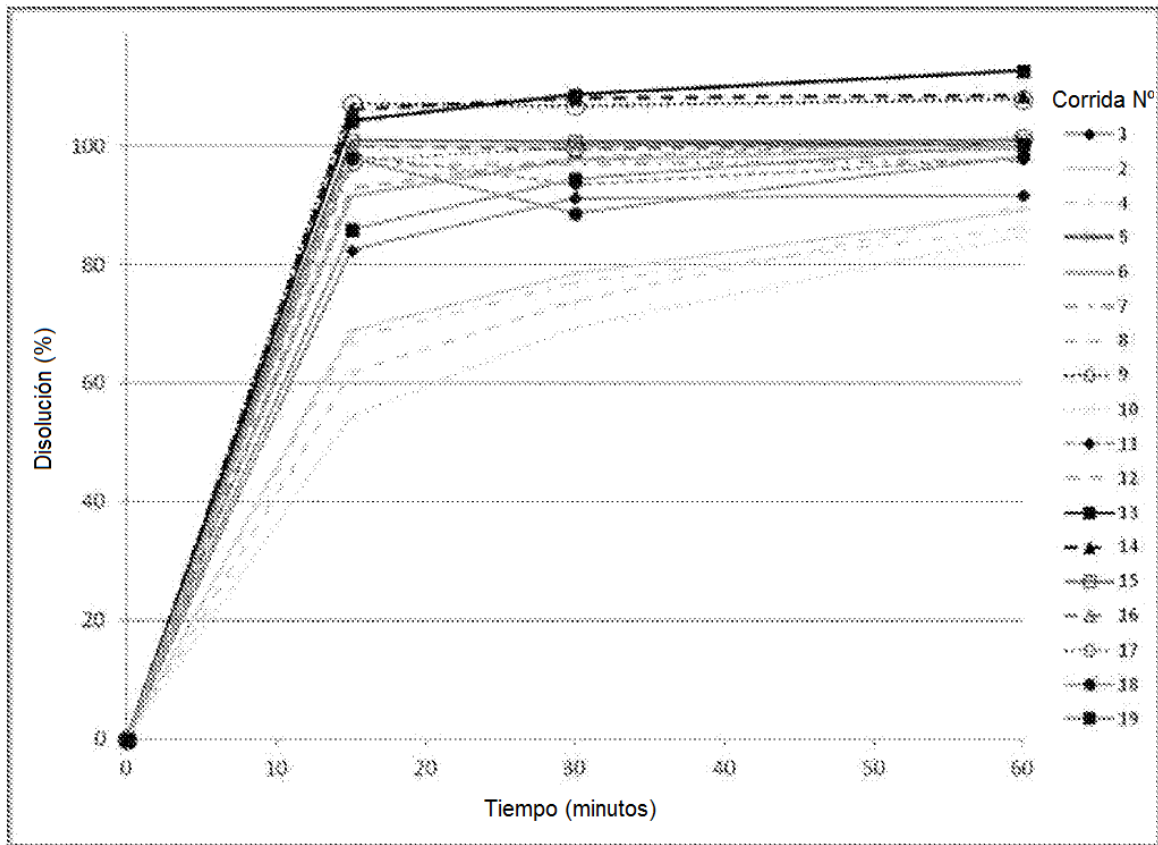


Figura 2



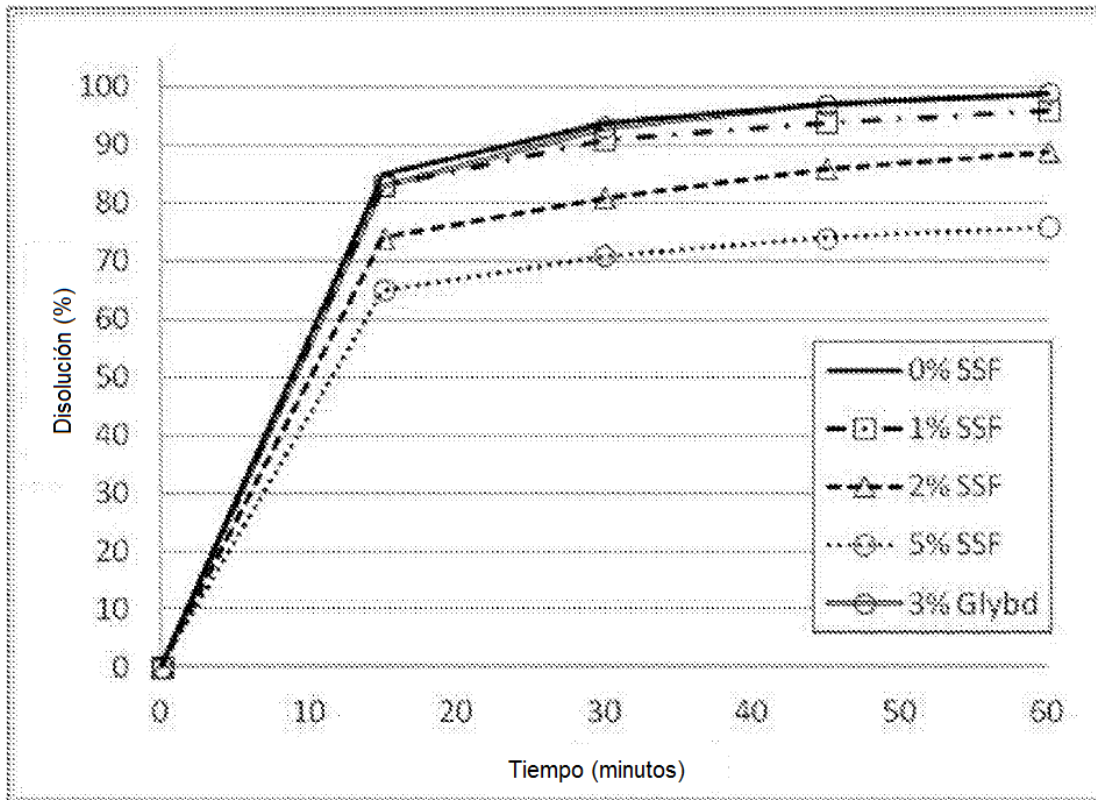


Figura 3

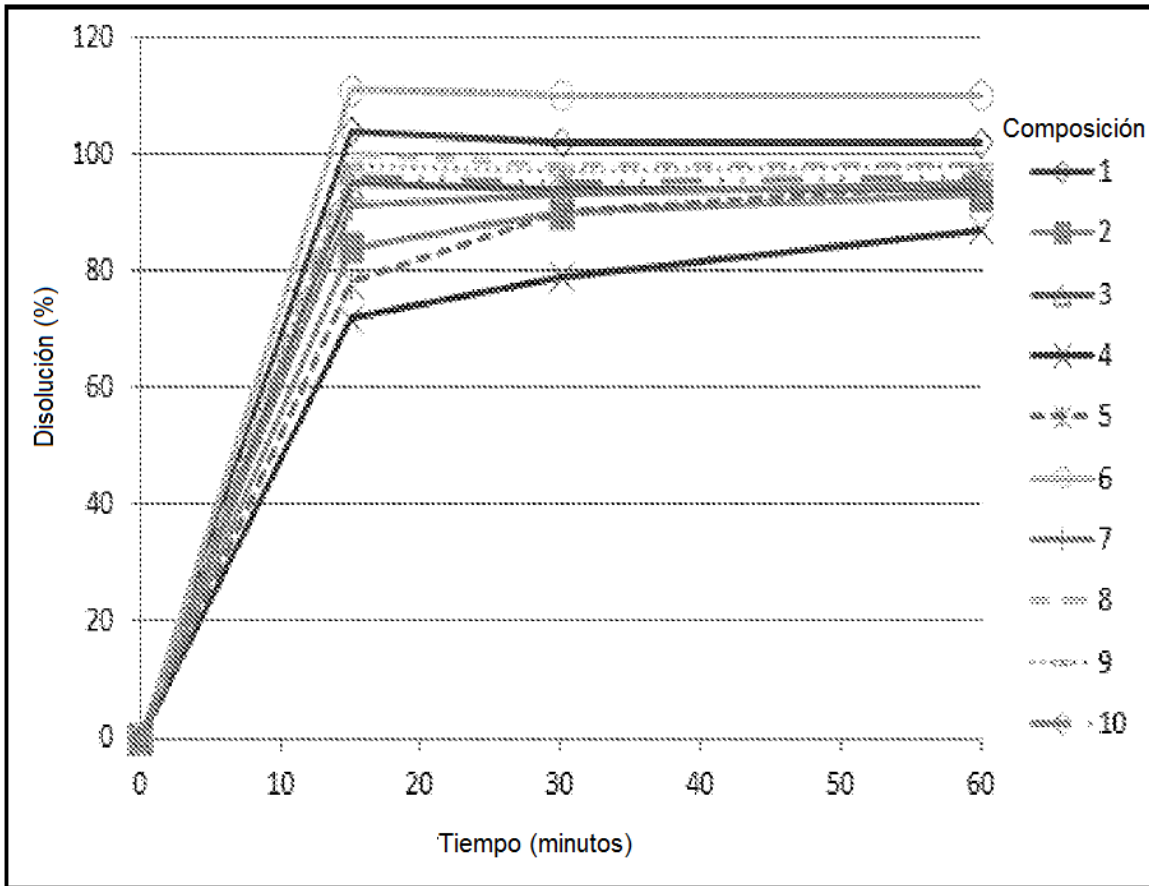


Figura 4

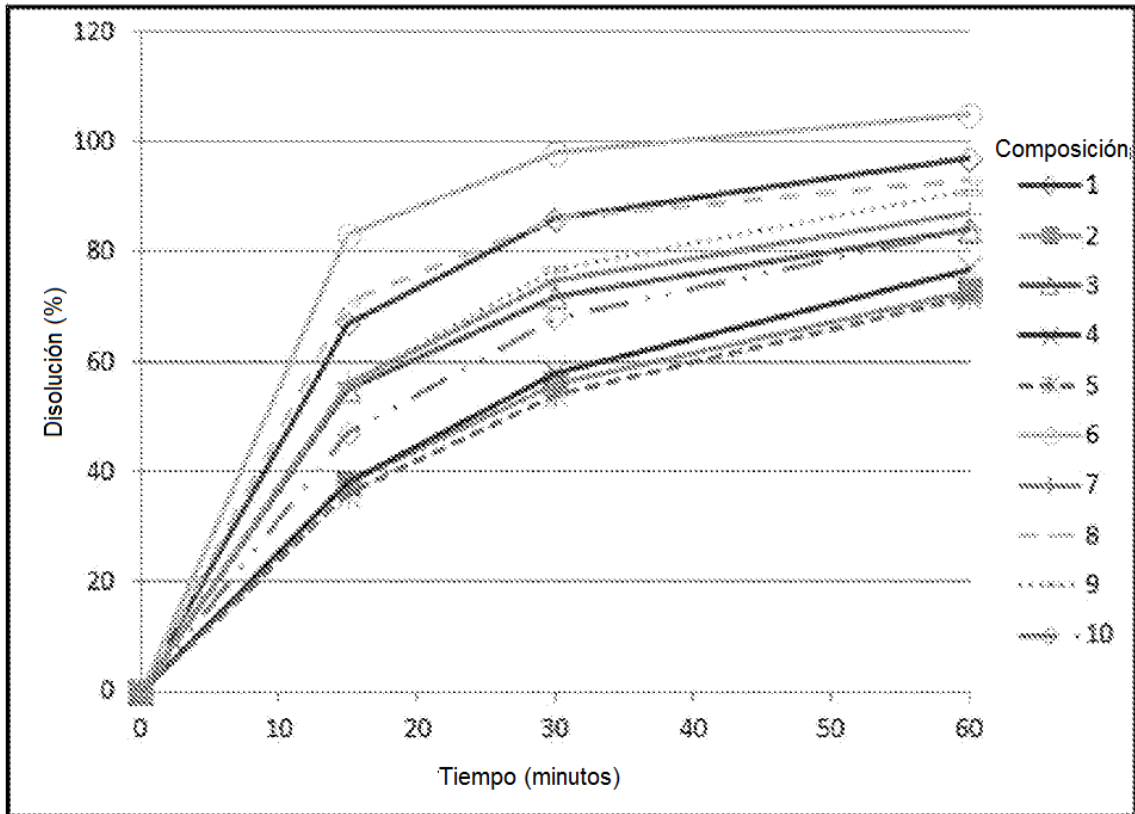


Figura 5