



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 310 548**

51 Int. Cl.:
A61K 31/64 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01925465 .5**
96 Fecha de presentación : **15.03.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1280534**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.02.2003**

54 Título: **Preparados farmacéuticos que contienen torasemida.**

30 Prioridad: **17.03.2000 DE 100 13 289**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.01.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.01.2009

73 Titular/es: **ABBOTT LABORATORIES**
100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064, US

72 Inventor/es: **Maegerlein, Markus;**
Hantke, Thomas;
Breitenbach, Jörg y
Rosenberg, Jörg

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 310 548 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).

ES 2 310 548 T3

DESCRIPCIÓN

Preparados farmacéuticos que contienen torasemida.

5 La presente invención se refiere a preparados del principio activo torasemida según las reivindicaciones 1-7, donde la torasemida se encuentra esencialmente en forma no cristalina. La invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de dichos preparados según la reivindicación 8 y a las formas galénicas que los contienen según la reivindicación 9.

10 La torasemida (1-isopropil-3-[(4-*m*-toluidino-3-piridil)sulfonyl]urea es un diurético de asa que se utiliza en diferentes dosis para el tratamiento de hipertonías, edemas e insuficiencias renales.

15 Hasta ahora se conocen tres formas polimórficas de la torasemida. Las modificaciones I y II están descritas en Acta Cryst., 1978, pp. 2659-2662 y Acta Cryst., 1987, pp. 1304-1310. Por los documentos US Re 34,672 y 34,580 se sabe que la modificación II se reordena rápidamente en la modificación I.

El documento US-A 5,914,336 da a conocer otra modificación III, que también puede ser utilizada mezclada con la modificación I.

20 En el documento WO 93/00097 se dan a conocer formulaciones de torasemida estables al almacenamiento en las que el principio activo se emplea preferentemente en forma de la modificación I.

25 Este procedimiento implica varias desventajas. Después de la síntesis, el principio activo ha de ser sometido a un procesamiento adicional caro y costoso para obtener la modificación I necesaria. Además, el principio activo ha de presentar un tamaño de partícula definido dentro de unos márgenes estrechos ($90\% \leq 96 \mu\text{m}$ y $50\% \leq 48 \mu\text{m}$) para lograr la rapidez de liberación deseada para el principio activo. Para ello se requieren los pasos de molienda y clasificación correspondientes.

30 El documento WO 01/10441 describe formas polimórficas de torasemida, incluyendo torasemida en la forma V y torasemida amorfa.

35 El documento EP-A 0852140 describe un procedimiento para la preparación de una dispersión sólida de un principio activo poco soluble en agua en el que un principio activo poco soluble en agua, un producto inductor del estado amorfo y un producto estabilizador del estado amorfo se someten a un tratamiento térmico o a un tratamiento mecánico-químico.

El objetivo de la presente invención consistía en poner a disposición preparados farmacéuticos con contenido en torasemida que ayudaran a evitar las desventajas resultantes de la aparición de formas polimórficas.

40 En consecuencia, se descubrieron preparados sólidos o semisólidos estables al almacenamiento que contenían la torasemida esencialmente en forma no cristalina, como mínimo un componente ligante y en caso dado otras sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, encontrándose la torasemida en forma de aglomerados amorfos con un tamaño $\leq 1 \mu\text{m}$ dispersos homogéneamente en una matriz de ligante, o en forma de una solución sólida en una matriz de ligante.

45 En el sentido de esta invención, “esencialmente no cristalino” significa que no más del 5%, preferentemente no más del 2%, del principio activo se encuentra en forma de cristales. Son especialmente preferentes los preparados que están libres de principio activo cristalino.

50 El concepto “solución sólida” es conocido por los especialistas y describe básicamente sistemas moleculares dispersos en los que el principio activo está disperso homogéneamente en una matriz de ligante que sirve como disolvente.

55 En el sentido de esta invención, el concepto “torasemida” también incluye las sales farmacológicamente aceptables correspondientes, por ejemplo sales con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido metanosulfónico, ácido cítrico, o con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico.

60 De acuerdo con la invención, la matriz de ligante es como mínimo parcialmente soluble o hinchable en sistemas acuosos.

Como componentes ligantes entran en consideración principalmente aquellos componentes que pueden ser procesados de forma termoplástica.

65 Preferentemente, los preparados contienen como mínimo un componente ligante seleccionado de entre:

homopolímeros y copolímeros de compuestos N-vinílicos como N-vinillactamas, por ejemplo N-vinilcaprolactama o N-vinilpiperidona, N-vinilformamida o N-vinilimidazol; en particular homopolímeros y copolímeros de N-vinilpirrolidona (NVP) con valores K según Fikentscher entre 10 y 100, preferentemente

ES 2 310 548 T3

entre 17 y 90, de forma especialmente preferente aproximadamente K 30 (véase H. Fikentscher, Cellulosechemie 13 (1932), pp. 58-64 y 71-74) como polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros con ésteres vinílicos, en particular acetato de N-vinilo, por ejemplo copolímeros formados por un 60% en peso de NVP y un 40% en peso de acetato de vinilo;

polímeros con contenido en acrilato, como poliacrilatos, polimetacrilatos, copolímeros de ácido acrílico o metacrílico, en particular sus copolímeros con alquil ésteres de los ácidos acrílico o metacrílico, por ejemplo acrilato de etilo, acrilato de butilo o dialquilaminoalquil ésteres; estos polímeros se pueden obtener en el mercado, por ejemplo bajo la denominación comercial Eudragit®;

derivados de celulosa, en particular ésteres y éteres de celulosa, como alquilcelulosas, por ejemplo metilcelulosa (M_r 20.000 a 150.000) o etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas, por ejemplo hidroxipropilcelulosa (M_r 60.000 a 1.200.000), hidroxialquil-alquilcelulosas, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa (M_r 10.000 a 150.000), ftalatos de celulosa, por ejemplo acetatoftalato de celulosa (M_r 40.000);

polietilenglicoles con pesos moleculares entre 400 y 100.000, preferentemente entre 4.000 y 20.000;

almidones modificados o productos de reducción de almidón, por ejemplo maltodextrina;

componentes de matriz de bajo peso molecular, como alcoholes azúcares, por ejemplo maltitol, manitol, sorbitol, xilitol, eritritol o isomaltol;

ligantes naturales o básicamente naturales, como gelatinas, goma xantano, alginatos, polilactidas, poli aminoácidos o mananos, por ejemplo galactomanano.

También se pueden utilizar mezclas de los polímeros arriba mencionados.

Ligantes especialmente preferentes son homopolímeros y copolímeros de N-vinilpirrolidona con valores K entre 17 y 30, en particular un copolímero con acetato de vinilo con la composición VP/VAc 60/40.

Los preparados según la invención pueden contener el principio activo en cantidades de entre el 0,5 y el 95% en peso, preferentemente de entre el 5 y el 60% en peso, en especial de entre el 5 y el 25% en peso.

En consecuencia, la proporción de sustancias auxiliares puede oscilar entre el 5 y el 99,5% en peso, oscilando la proporción de ligantes formadores de matriz preferentemente entre el 5 y el 99,5%, en especial entre el 40 y el 90% en peso.

Los preparados pueden contener además entre el 0 y el 94,5% en peso, preferentemente entre el 5 y el 25% en peso, de sustancias auxiliares farmacológicamente aceptables, por ejemplo surfactantes como agentes tensioactivos, aditivos reguladores del pH, plastificantes, materiales de carga, lubricantes, estabilizadores como conservantes o antioxidantes, aromas, colorantes o sustancias enmascaradoras del sabor.

Como agentes tensioactivos son adecuados, por ejemplo, ésteres de sacarosa, alcoholes grasos alcoxilados, ácidos grasos alcoxilados o gliceril ésteres de ácidos grasos, sorbitan ésteres de ácidos grasos etoxilados, aceite de ricino hidrogenado polioxietilado, en particular.

También son adecuados los copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno, también conocidos como poloxámeros, por ejemplo poloxámero 407 o poloxámero 338.

Preferentemente, los preparados según la invención contienen como agentes tensioactivos aceite de ricino hidrogenado etoxilado, en particular PEG-35 o PEG-40, o poloxámeros, en particular poloxámero 407. Estos agentes tensioactivos se utilizan preferentemente en cantidades de entre el 5 y el 15% en peso.

Como aditivos reguladores del pH son adecuados, por ejemplo, determinados ácidos carboxílicos o sus sales fisiológicamente aceptables, por ejemplo ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico; ácidos sacáricos como ácido ascórbico; aminoácidos, por ejemplo ácido glutámico o ácido arginínico; también ácidos inorgánicos o sus sales, por ejemplo carbonatos, bicarbonatos, ácido fosfórico, hidrogenofosfatos o dihidrogenofosfatos.

Como aditivos reguladores del pH principalmente se utilizan ácido cítrico y acetato sódico. Estos aditivos se pueden utilizar en cantidades de entre el 0,1 y el 20% en peso, preferentemente de entre el 2 y el 5% en peso, con respecto a la cantidad total de preparado.

Los preparados según la invención se pueden producir mediante incorporación por pulverización, secado por pulverización, coprecipitación o liofilización. Por ejemplo, el principio activo junto con los componentes de matriz se pueden disolver en agua o en un disolvente orgánico, por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, cloruro de metileno, tolueno o preferentemente tetrahidrofurano, y, a continuación, pulverizarse a través de boquillas de un componente, boquillas de varios componentes o mediante discos giratorios.

ES 2 310 548 T3

Los preparados según la invención se producen preferentemente mediante procedimientos de fusión. Para ello, en primer lugar se produce una masa fundida homogénea con las sustancias de aplicación, la cual a continuación se extrusiona y somete a la conformación. Se puede fundir una mezcla previa de todos los componentes o producir primero una masa fundida de las sustancias auxiliares para añadir después el principio activo.

La masa fundida se puede producir en dispositivos adecuados conocidos en sí, tales como recipientes de agitación o amasadoras con calefacción, a temperaturas de fusión de 40°C a 170°C, preferentemente de ... a 140°C. La masa fundida homogénea se extrusiona después normalmente a través de una boquilla o placa perforada. Preferentemente, la masa fundida se procesa en una amasadora de tornillo sin fin o en una extrusora de tornillo sin fin, en particular en una extrusora de tornillo sin fin doble. Los cordones que salen por la boquilla o la placa perforada todavía termoplásticos se pueden granular, por ejemplo mediante las técnicas de corte habituales como corte en caliente o en frío. También es posible granular los cordones solidificados mediante procedimientos de molienda adecuados. Otra posibilidad consiste en conformar los cordones todavía termoplásticos directamente en forma de pastillas, por ejemplo de acuerdo con el procedimiento de calandrado dado a conocer en el documento EP-A 240 906.

El procedimiento se lleva a cabo preferentemente en ausencia de agua o de disolventes orgánicos. No obstante, puede ser recomendable utilizar hasta un 3% en peso de agua como aditivo plastificante. Si así se desea, este agua también se puede eliminar mediante la aplicación de vacío antes de la extrusión de la masa fundida.

La invención se refiere también a formas galénicas sólidas o semisólidas, estables al almacenamiento, preferentemente formas galénicas sólidas para la administración peroral.

Los preparados según la invención se pueden utilizar en forma de pastillas, pastillas revestidas, como relleno de cápsulas de gelatina dura o blanda o sobres, en forma de granulados o de granulados bebibles.

Además, los preparados según la invención también se pueden utilizar en formas galénicas no perorales, por ejemplo como supositorios.

El producto de extrusión molido se puede mezclar con las sustancias auxiliares habituales para la producción de pastillas, tales como ligantes, materiales de carga, disgregantes, reguladores de flujo o productos desmoldeantes, y, a continuación, comprimirse en pastillas en una prensa para pastillas convencional. El tamaño de grano del producto de extrusión molido es preferiblemente $< 1.500 \mu\text{m}$. La mezcla para la producción de pastillas también puede contener un agente retardante de matriz.

Las pastillas también se pueden proveer de una película de revestimiento. De este modo también se pueden producir pastillas revestidas resistentes a los jugos gástricos, o pastillas revestidas con un revestimiento retardante de la liberación de principio activo, por ejemplo un revestimiento que contenga un polímero retardante de tipo Eudragit.

Los preparados según la invención también se pueden introducir en forma de mezcla en polvos con las sustancias auxiliares habituales en cápsulas de gelatina dura o en sobres, o pueden servir como carga para cápsulas de gelatina blanda.

Los preparados según la invención se utilizan en cantidades tales que cada unidad de dosis contenga típicamente entre 2,5 y 200 mg, preferentemente entre 2,5 y 20 mg, de torasemida.

También se pueden producir formas galénicas combinadas con otros diuréticos, por ejemplo con furosemida, hidroclorotiazida, amilorida, triamtereno y espironolactona.

Mediante de los preparados según la invención se pueden producir formas galénicas estables al almacenamiento en las que la torasemida presenta una estructura no cristalina, preferentemente como una solución sólida o amorfa. Con ayuda de medidas DSC (*Differential Scanning Calorimetry* - calorimetría de exploración diferencial) o registros WAXS (*WideAngle X-Ray-Spectroscopy* - espectroscopía de rayos X de gran ángulo) se puede demostrar que los preparados no contienen ninguna proporción cristalina. De este modo se puede evitar el problema de la diferencia de estabilidad y biodisponibilidad de las formas poliméricas.

Ejemplos

Ejemplos 1 a 6

En una extrusora de tornillo sin fin simple (longitud de tornillo sin fin 170 mm, diámetro de tornillo sin fin 6,4 mm) se fundieron y extrusionaron las mezclas indicadas en la Tabla I. Las tres zonas de calentamiento de la extrusora presentaban el siguiente perfil de temperaturas: zona 1: 65 a 76°C; zona 2: 100 a 130°C; zona 3: 110 a 140°C. La velocidad del tornillo sin fin era de 120 a 180 r.p.m.

Los cordones homogéneos que salían de la boquilla se molieron en estado solidificado para obtener granulados con un tamaño de grano $< 1.500 \mu\text{m}$.

ES 2 310 548 T3

TABLA I

Indicaciones en % en peso

5

Formulación nº	1	2	3	4	5	6
Torasemida	20	20	20	20	20	20
Kollidon VA 64	75	75	75	70	70	
Kollidon K17						75
Ácido cítrico anh.				5		
Creemphor® RH 40	5					
Acetato de sodio anh.					5	
Poloxámero 407		5		5	5	5
Monopalmitato de sacarosa			5			

25

Kollidon® VA 64: Copolímero formado por un 60% en peso de N-vinilpirrolidona y un 40% en peso de acetato de vinilo, firma BASF.

Kollidon K17: Polivinilpirrolidona, valor K 17, firma BASF.

30

Creemphor RH 40: Aceite de ricino hidrogenado PEG-40, firma BASF

35 Ejemplo 7

Producción de pastillas

40

Un producto de extrusión molido (tal como se describe en las formulaciones nº 1 a 6) se mezcla con las sustancias auxiliares abajo descritas en las cantidades correspondientes y se comprime para obtener pastillas convexas con un peso de 200 mg y un diámetro de 8 mm.

45

Formulación 1 50 mg

Croscarmelosa 10 mg

CaHPO₄ anh. 136 mg

50

Aerosil 200^{+) 2 mg}

Estearato de magnesio 2 mg

55

^{+) : Dióxido de silicio de alta pureza; superficie BET 200 ± 25 m², tamaño medio de partícula primaria 12 nm.}

60

65

ES 2 310 548 T3

Ejemplo 8

Producción de pastillas con matriz retardante

5 Análogamente al Ejemplo 7 se producen pastillas con la siguiente composición:

	Formulación 1	50 mg
10	CaHPO₄	133 mg
	Croscarmelosa	5 mg
15	Eudragit RL⁺	8 mg
	Aerosil 200	2 mg
	Estearato de magnesio	2 mg

20 ⁺): Eudragit RL: poli(etilacrilato, metacrilato de metilo, cloruro de trimetilamonio-metacrilato (1:2:0,2), firma Roehm.

25 Ejemplo 9

Producción de pastillas revestidas con perfil de liberación de principio activo modificado

30 Las pastillas según el Ejemplo 7 se proveen de una película de revestimiento mediante un procedimiento de pulverización convencional en una máquina de revestimiento.

	Peso de la pastilla	204,55 mg
35	Composición del revestimiento:	
	Eudragit L100-55	2,28 mg
40	Monooleato de polioxietilen-20-sorbitano	0,04 mg
	NaOH	0,03 mg
	Simeticona	0,01 mg
45	Talco	1,52 mg
	Macrogol 6000	0,67 mg

50 Ejemplo 10

Cápsulas de gelatina dura; sobres

55 Se llenan cápsulas de gelatina dura de tamaño 1 o sobres con 100 mg de la mezcla homogénea de polvos de la siguiente composición:

	Formula 1	40,0 mg
60	Manitol	49,5 mg
	Aerosil 200	0,5 mg

65 La figura muestra los registros WAXS de la torasemida como materia bruta cristalina (línea superior) y del producto de extrusión de torasemida (línea inferior).

ES 2 310 548 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Preparado farmacéutico sólido o semisólido estable al almacenamiento, que contiene torasemida esencialmente en forma no cristalina, como mínimo un componente ligante y en caso dado otras sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, estando presente la torasemida en forma de aglomerados amorfos dispersos homogéneamente en una matriz de ligante con un tamaño $\leq 1 \mu\text{m}$ o en forma de una solución sólida en una matriz de ligante.

10 2. Preparados según la reivindicación 1, que contienen torasemida en forma de una solución sólida en una matriz de ligante.

3. Preparados según la reivindicación 1, que contienen la torasemida en forma de aglomerados amorfos dispersos homogéneamente en una matriz de ligante con un tamaño $\leq 1 \mu\text{m}$.

15 4. Preparados según una de las reivindicaciones 1 a 3, que contienen como mínimo un componente ligante seleccionado de entre el grupo consistente en homopolímeros y copolímeros de N-vinilpirrolidona.

5. Preparados según una de las reivindicaciones 1 a 3, que contienen

20 a) entre un 0,5 y un 95% en peso de torasemida;

b) entre un 5 y un 99,5% en peso de como mínimo un componente ligante;

c) entre un 0 y un 94,5% en peso de otras sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables,

25 siendo la suma de los componentes a), b) y en caso dado c) igual al 100% en peso.

6. Preparados según una de las reivindicaciones 1 a 5, que contienen entre el 0,1 y el 20% en peso de un agente tensioactivo.

30 7. Preparados según una de las reivindicaciones 1 a 6, que contienen entre el 0,1 y el 20% en peso de un compuesto estabilizador del pH.

35 8. Procedimiento para producir un preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque la torasemida se mezcla homogéneamente en fusión con como mínimo un componente de ligante y en caso dado con otras sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, y a continuación se extrusiona.

40 9. Formas galénicas para la administración peroral estables al almacenamiento que contienen los preparados según una de las reivindicaciones 1 a 7.

ES 2 310 548 T3

