

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 674**

51 Int. Cl.:

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 31/7072 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.02.2013 PCT/JP2013/053514**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.08.2013 WO13122135**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2013 E 13749905 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2020 EP 2815752**

54 Título: **Composición farmacéutica oral**

30 Prioridad:

15.02.2012 JP 2012031144

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

09.02.2021

73 Titular/es:

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-27 Kandanshiki-cho, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8444, JP**

72 Inventor/es:

**OHNISHI, YOSHITO y
OGATA, TETSUO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 804 674 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

Composición farmacéutica oral

5 Campo técnico

La presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica oral que comprende α - α -trifluorotimidina (FTD) y clorhidrato de 5-cloro-6-(2-iminopirrolidin-1-il)metil-2,4-(1H,3H)-pirimidin diona (TPI).

10 Antecedentes de la invención

Una combinación de fármaco que comprende α - α -trifluorotimidina (FTD) y clorhidrato de 5-cloro-6-(2-iminopirrolidin-1-il)metil-2,4-(1H,3H)-pirimidin diona (TPI) es un agente antitumoral en donde FTD, que tiene una acción para inhibir la formación de timidilato y una acción para inhibir la síntesis de ADN por incorporación en el ADN para ejercer un efecto antitumoral, se combina con TPI, que tiene una acción para inhibir la timidina fosforilasa, para suprimir de esta manera la degradación de FTD *in vivo* y potenciar el efecto antitumoral (Bibliografía de Patente 1).

Un agente antitumoral "TAS-102" en donde FTD y TPI se combinan en una relación molar de 1:0,5 está ahora en desarrollo como una formulación oralmente administrable (Bibliografías distintas de Patente 1 y 2). Como para la formulación de TAS-102 administrable oralmente, se conocen hasta ahora comprimidos, gránulos, cápsulas y similares (Bibliografías de Patente 1, 2 y 3). Sin embargo, la calidad, particularmente la estabilidad de almacenamiento de la formulación no se ha investigado lo suficiente.

Mientras tanto, en los ajustes médicos, para prevenir la ingestión accidental y potenciar el cumplimiento de la medicación, se promueve un envase mono-dosis para envasar diversos medicamentos cada uno en una forma de dosificación y, de esta manera, se desean formulaciones estables y de alta calidad incluso sin envase a prueba de humedad. Alternativamente, incluso en el caso de que se aplique un envase a prueba de humedad, ha de idearse una formulación farmacéutica para suprimir el deterioro en la calidad debido a la absorción de humedad después de la apertura.

30

[Lista de citas]**[Bibliografía de Patentes]**

35 Bibliografía de Patentes 1
Publicación Internacional N.º WO 96/30346
Bibliografía de Patentes 2
Publicación Internacional N.º WO 2006/80327
Bibliografía de Patentes 3
40 Documento EP 1 230 925 A1

[Bibliografía Distinta de Patentes]

45 Bibliografía Distinta de Patentes 1
International Journal of Oncology 25: 571-578, 2004
Bibliografía Distinta de Patentes 2
Invest New Drugs 26(5): 445,54, Oct 2008.

[Sumario de la invención]

50

[Problema técnico]

El presente inventor ha añadido diversos aditivos de formulación a los anteriores FTD y TPI y ha investigado la estabilidad de almacenamiento de las composiciones resultantes en diversas condiciones. Después, se ha demostrado que la cantidad de sustancias relacionadas con FTD y TPI aumentaron cuando se almacenaron particularmente en condiciones de alta humedad dependiendo de los tipos de aditivos de formulación añadidos.

55

En consecuencia, un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica oral que contenga FTD y TPI que pueda administrarse oralmente y cuyos principios activos sean estables incluso en condiciones de alta humedad.

60

[Solución al problema]

65 De esta manera, el presente inventor ha mezclado diversos aditivos a FTD y TPI y ha evaluado la estabilidad de almacenamiento y ha descubierto que, ya que la que la masa de las sustancias relacionadas aumenta cuando una composición en donde se emplea una sal metálica como un aditivo se almacena, puede obtenerse una composición

farmacéutica oral estable siempre que esté libre de las sales metálicas, completando la presente invención.

Esto es, la presente invención se refiere a la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 13. En particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica oral, que es un comprimido sin recubrir, que comprende FTD y TPI como principios activos; que comprende un alcohol de azúcar o un disacárido como un excipiente, uno o más seleccionados del grupo que consiste en aceites hidrogenados y ácido esteárico como un lubricante; y estando libre de aditivos que comprenden una sal metálica.

También, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica oral que comprende la composición farmacéutica oral anteriormente descrita, que está recubierta.

[Efectos ventajosos de la invención]

De acuerdo con la presente invención, pueden proporcionarse formulaciones de alta calidad a pacientes y personal médico debido a la estabilidad de formulación asegurada incluso en condiciones de alta temperatura y/o alta humedad.

[Descripción de realizaciones]

Los principios activos de la composición farmacéutica oral de la presente invención son FTD y TPI. La relación molar de FTD y TPI contenidos en la composición es preferentemente 1:0,5. Además, el contenido de FTD por unidad de dosificación de la composición farmacéutica oral es preferentemente de 5 a 35 mg y más preferentemente de 15 a 20 mg.

Aunque los contenidos de FTD y TPI, que son los principios activos de la composición farmacéutica oral de la presente invención, dependen de las formas y los regímenes de formulación y pueden seleccionarse sin limitación particular y según sea apropiado, la cantidad de cada principio activo en la composición farmacéutica es preferentemente del orden del 1 al 40 % en masa.

La composición farmacéutica oral de la presente invención se caracteriza por estar libre de sales metálicas que aumentan la formación de las sustancias relacionadas con FTD y TPI. Algunos ejemplos de tales sales metálicas incluyen sales de metales alcalinos y sales de metales alcalinotérreos.

Algunos ejemplos de las sales de metales alcalinos incluyen sales de sodio, tales como benzoato sódico, alginato sódico, ascorbato sódico, aspartato sódico, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenosulfito sódico, carbonato sódico, carboximetil almidón sódico, caseína sódica, carmelosa sódica, cloruro sódico, citrato sódico, anhídrido de citrato sódico, clorofilina de sodio y cobre, deshidroacetato sódico, dihidrogenofosfato sódico, eritorbato sódico, hidróxido sódico, laurilsulfato sódico, DÑ-malato sódico, metabisulfito sódico, oleato sódico, polifosfato sódico, salicilato sódico, fumarato monosódico, sulfito sódico, DL-tartrato sódico y L-tartrato sódico; y sales de potasio, tales como carmelosa potásica, carbonato potásico, hidrogenotartrato potásico, carbonato potásico, cloruro potásico y sorbato potásico. Algunos ejemplos de los metales alcalinotérreos incluyen sales de calcio, tales como acetato cálcico, carbonato cálcico, cloruro cálcico, carmelosa cálcica, citrato cálcico, gluconato cálcico, lactato cálcico, monohidrogenofosfato cálcico, silicato cálcico, estearato cálcico y sulfato cálcico; sales de magnesio, tales como aluminometasilicato magnésico, aluminosilicato magnésico, carbonato magnésico, cloruro magnésico, hidróxido magnésico, hidróxido de alúmina magnésica, óxido magnésico, silicato magnésico, aluminosilicato magnésico y estearato magnésico. Algunos ejemplos también incluyen productos naturales que contienen sales de metales alcalinos y/o sales de metales alcalinotérreos, tales como talco.

De estas sales metálicas, desde un punto de vista de la estabilidad de los principios activos, se prefiere que estén particularmente libres de sales de metales alcalinotérreos y, adicionalmente, se prefiere más que estén libres de talco, carmelosa cálcica y estearato magnésico.

En la composición farmacéutica oral de la presente invención, "está libre de aditivos que comprenden una sal metálica" significa que los aditivos que comprenden una sal metálica no están contenidos en absoluto o una pequeña cantidad de los aditivos está contenida hasta el grado en que la estabilidad de FTD y TPI no se deteriore. Un contenido específico de las sales metálicas es más preferentemente de 0 a 0,1 partes en masa, más preferentemente de 0 a 0,05 partes en masa, aún más preferentemente de 0 a 0,01 partes en masa y en particular preferentemente 0 partes en masa, basándose en 1 parte en masa de FTD.

La composición farmacéutica oral de la presente invención, que está libre de aditivos que comprenden una sal metálica y que contiene un alcohol de azúcar específico o un disacárido como un excipiente, cumple suficientes funciones como una composición farmacéutica oral mientras que suprime aumentos en la formación de sustancias relacionadas con FTD y TPI incluso almacenada en condiciones de alta humedad.

Los alcoholes de azúcar o disacáridos que pueden emplearse en la presente invención son preferentemente lactosa (incluyendo anhídridos e hidratos), sacarosa, manitol, o eritritol, más preferentemente lactosa, sacarosa o manitol y

en particular preferentemente lactosa o manitol. Nótese que estos azúcares pueden usarse solos o en combinación de dos o más.

5 El contenido del alcohol de azúcar o disacáridos en la composición farmacéutica oral de la presente invención es, desde los puntos de vista de la estabilidad de FTD y TPI y de la función como un excipiente, preferentemente 3,6 partes en masa o más, más preferentemente de 3,6 a 50 partes en masa, aún más preferentemente de 3,7 a 25 partes en masa y todavía más preferentemente de 3,7 a 10 partes en masa, basándose en 1 parte en masa de FTD.

10 La proporción de un alcohol de azúcar o disacárido en una composición farmacéutica oral de la presente invención es, desde un punto de vista de la adecuabilidad de los principios activos, preferentemente del 50 al 100 % en masa, más preferentemente un intervalo del 70 al 100 % en masa y en particular preferentemente del 70 al 98 % en masa, basándose en la cantidad total de los aditivos.

15 Alternativamente, los excipientes distintos del alcohol de azúcar y disacáridos pueden añadirse a la composición farmacéutica oralmente administrable de la presente invención. Desde un punto de vista de la estabilidad de los principios activos, la proporción del alcohol de azúcar o disacáridos es preferentemente el 50 % en masa o más, más preferentemente el 70 % en masa o más, más preferentemente el 90 % en masa o más y en particular preferentemente el 100 % en masa en los excipientes totales.

20 También, además de los excipientes anteriormente descritos, pueden añadirse agentes disgregantes a la composición farmacéutica oral de la presente invención para asegurar buena disgregabilidad en la administración oral. Algunos ejemplos del agente disgregante incluyen hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, almidón de maíz, almidón parcialmente pregelatinizado, carmelosa, crospovidona y celulosa cristalina. Desde un punto de vista de la estabilidad de FTD y TPI, se prefiere hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, almidón de maíz, almidón parcialmente pregelatinizado o carmelosa y se prefiere particularmente hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, almidón de maíz o almidón parcialmente pregelatinizado. Estos pueden usarse solos o en combinación de dos o más. El contenido del agente disgregante es, desde un punto de vista de combinar la uniformidad del contenido del medicamento en la composición farmacéutica oral de la presente invención y la disgregabilidad de los comprimidos, preferentemente del 2 al 16 % en masa, más preferentemente del 3 al 13 % en masa, todavía más preferentemente del 3 al 10 % en masa y en particular preferentemente del 3 al 7 % en masa en la cantidad total de la composición farmacéutica oral.

35 La composición farmacéutica oral de la presente invención puede contener diversos aditivos generalmente usados, hasta el grado en que los efectos de la presente invención no se eviten. Los ejemplos del aditivo incluyen, pero no se limitan particularmente a, siempre que el aditivo sea uno generalmente usado, excipientes distintos del azúcar anteriormente mencionado, aglutinante, lubricantes, colorantes, agentes saborizantes y agentes enmascarantes del sabor (excepto sal metálica).

40 Los ejemplos del aglutinante incluyen hidroxipropil celulosa, hipromelosa y alcohol polivinílico. Los ejemplos del lubricante incluyen aceites hidrogenados, ácido esteárico y ésteres de ácido graso. Se prefieren aceites hidrogenados o ácido esteárico y el ácido esteárico es el más preferido. Los ejemplos del colorante incluyen tinte amarillo alimenticio N.º 5, tinte azul alimenticio n.º 2, tintes de laca alimenticia, óxido férrico, óxido férrico amarillo y óxido de titanio. Los ejemplos del agente saborizante incluyen diversos perfumes de naranja y limón. Los ejemplos del agente enmascarante del sabor incluyen 1-mentol, alcanfor y menta. Estos pueden usarse solos o en combinación de dos o más.

50 El contenido del aglutinante en el presente documento es preferentemente del 0,001 al 5 % en masa y más preferentemente del 0,001 al 3 % en masa en la composición total. El contenido del lubricante es preferentemente del 0,001 al 3 % en masa y más preferentemente del 0,01 al 2 % en masa en la composición total.

La composición farmacéutica oral de la presente invención es un comprimido sin recubrir.

55 Aunque la composición farmacéutica oral de la presente invención puede usarse como es como una formulación farmacéutica, la formulación puede recubrirse además en su superficie para ser una formulación farmacéutica oral que es estable y fácilmente ingerida. El recubrimiento en el presente documento incluye recubrimiento en película y recubrimiento de azúcar. Los ejemplos de una base de recubrimiento incluyen hipromelosa, etil celulosa, hidroxipropil celulosa, alcohol polivinílico y sacarosa. Nótese que, en el caso de recubrir una composición farmacéutica oral que comprende FTD y TPI establemente, la capa de recubrimiento puede contener recubrimientos que incluyen sal metálica, plastificantes, colorantes, agentes saborizantes, agentes enmascarantes del sabor y lubricantes hasta el grado en que la estabilidad de FTD y TPI no se influya sustancialmente. Los ejemplos del plastificante incluyen polietilenglicol. Los ejemplos del colorante incluyen colorantes de alquitrán de alimentos, lacas colorantes de alquitrán de alimentos, óxido férrico, óxido férrico amarillo y óxido de titanio. Los ejemplos del agente saborizante incluyen diversos perfumes de naranja y limón. Los ejemplos del agente enmascarante del gusto incluyen 1-mentol, alcanfor y menta, que pueden usarse solos o en combinación de dos o más. Adicionalmente, después de recubrir, puede añadirse a la superficie un lubricante que contiene sales metálicas, tales como estearato magnésico, talco y ácido silícico anhídrido ligero. La cantidad total de la capa de recubrimiento en el presente

documento es preferentemente del 1 al 5 % en masa y más preferentemente del 2 al 4 % en masa en la formulación total.

5 La formulación farmacéutica oral de la presente divulgación son comprimidos. Los ejemplos de los comprimidos incluyen comprimidos chupables, trociscos, gotas y composiciones que se disuelven rápidamente o se disgregan en la cavidad bucal y pueden ingerirse incluso sin agua e incluso incluyen comprimidos efervescentes que se disuelven para usarse en el momento de su uso.

10 La composición farmacéutica oral y la formulación farmacéutica de la presente invención pueden producirse de acuerdo con el método conocido para producir formulaciones oralmente administrables. Los ejemplos del método de granulación incluyen métodos de granulación en lecho fluido, métodos de granulación por agitación, métodos de granulación en lecho fluido volteado, métodos de granulación por extrusión, métodos de granulación por pulverización y métodos de granulación por aplastamiento, que pueden usarse para producir comprimidos sin recubrir. También, desde un punto de vista de los principios de granulación, los métodos de granulación se dividen
15 ampliamente en el método de granulación en seco y el método de granulación en húmedo. Desde el punto de vista de la estabilidad de FTD y TPI, se prefiere el método de granulación en húmedo.

20 De acuerdo con la presente invención, no añadir los aditivos que incluyen la sal metálica puede suprimir aumentos en la formación de sustancias relacionadas de FTD y TPI que se forman potencialmente cuando se producen composiciones farmacéuticas y formulaciones farmacéuticas orales que comprenden FTD y TPI como principios activos. Las sustancias relacionadas correspondientes en el presente documento significan componentes distintos de FTD, TPI y aditivos y principalmente se refieren a compuestos estructuralmente relacionados de los dos principios activos correspondientes. Específicamente, las sustancias relacionadas son sustancias distintas de FTD, TPI y los aditivos que se detectan cuando se miden de acuerdo con la Cromatografía Líquida descrita en la
25 Farmacopea Japonesa, Ensayos generales, Ensayos físicos, después de que la composición farmacéutica y la formulación farmacéutica orales se almacenen en ciertas condiciones constantes.

Los aspectos y las realizaciones preferidas de la presente invención se muestran a continuación.

30 [1] Un comprimido sin recubrir que comprende α - α - α -trifluorotimidina (FTD) y clorhidrato de 5-cloro-6-(2-iminopirrolidin-1-il)metil-2,4-(1H,3H)-pirimidin diona (TPI) como un principio activo, que comprende un alcohol de azúcar o un disacárido como un excipiente, uno o más seleccionados del grupo que consiste en aceites hidrogenados y ácido esteárico como un lubricante y estando libre de aditivos que comprenden una sal metálica.

35 [2] El comprimido sin recubrir de acuerdo con [1], en donde la sal metálica se selecciona de sales de metales alcalinos y sales de metales alcalinotérreos.

[3] La composición de comprimido sin recubrir de acuerdo con cualquiera de [1] o [2], en donde la sal metálica se selecciona de sales sódicas, sales potásicas, sales cálcicas y sales magnésicas.

40 [4] El comprimido sin recubrir de acuerdo con cualquiera de [1] a [3], en donde el contenido de la sal metálica es de 0 a 0,1 partes en masa, preferentemente de 0 a 0,05 partes en masa, más preferentemente de 0 a 0,01 partes en masa y aún más preferentemente 0 partes en masa basándose en 1 parte en masa de FTD.

[5] El comprimido sin recubrir de acuerdo con [1], en donde el contenido de alcohol de azúcar o disacárido comprendido como el excipiente es uno o más seleccionados de lactosa, sacarosa, eritritol y manitol y preferentemente uno o más seleccionados de lactosa, sacarosa y manitol.

45 [6] El comprimido sin recubrir de acuerdo con [1], en donde el contenido de alcohol de azúcar o disacárido es 3,6 partes en masa o más, preferentemente de 3,6 a 50 partes en masa, más preferentemente de 3,7 a 25 partes en masa y aún más preferentemente de 3,7 a 10 partes en masa, basándose en 1 parte en masa de FTD.

[7] El comprimido sin recubrir de acuerdo con cualquiera de [1] a [6], que comprende además, como un agente disgregante, uno o dos seleccionados de hidroxipropil celulosa de baja sustitución, carmelosa, almidón de maíz, almidón parcialmente pregelatinizado y crosprovidona, preferentemente uno o más seleccionados de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carmelosa, almidón de maíz y almidón parcialmente pregelatinizado y
50 más preferentemente uno o más seleccionados de hidroxipropil celulosa de baja sustitución, almidón de maíz y almidón parcialmente pregelatinizado.

[8] El comprimido sin recubrir de acuerdo con [7], en donde un contenido del agente disgregante es del 2 al 16 % en masa, preferentemente del 3 al 13 % en masa, más preferentemente del 3 al 10 % en masa y en particular preferentemente del 3 al 7 % en masa en la cantidad total de la composición.

[9] El comprimido sin recubrir de acuerdo con [1], en donde el contenido del lubricante es del 0,001 al 3 % en masa y preferentemente del 0,01 al 2 % en masa en la composición total.

[10] El comprimido sin recubrir de acuerdo con cualquiera de [1] a [9], que comprende FTD y TPI en una relación molar de 1:0,5.

60 [11] El comprimido sin recubrir de acuerdo con cualquiera de [1] a [10], en donde la composición farmacéutica oral comprende FTD y TPI como principios activos en una relación molar de 1:0,5; comprende uno o más seleccionados de lactosa, sacarosa o manitol (preferentemente lactosa) como el excipiente; comprende uno o más seleccionados de hidroxipropil celulosa de baja sustitución, almidón de maíz y carmelosa (preferentemente uno o dos seleccionados de almidón de maíz y almidón parcialmente pregelatinizado) como agente disgregante; y uno o dos de aceites hidrogenados y ácido esteárico (preferentemente ácido esteárico) como el lubricante.

65 [12] Un comprimido sin recubrir de acuerdo con cualquiera de [1] a [11], en donde el comprimido está recubierto.

Ejemplos

5 La presente invención se describe con más detalles a continuación en el presente documento con referencia a los Ejemplos, los Ejemplos Comparativos y los Ejemplos de Ensayo.

Ejemplo 1

10 Después de que 1 g de FTD, 0,471 g de TPI, 3,779 g de una lactosa hidrato, 0,75 g de carmelosa "NS-300" (fabricada por GOTOKU CHEMICAL COMPANY LTD.) y 0,15 g de ácido esteárico se mezclaran suficientemente en un mortero, se pesaron 123 mg y se moldearon por compresión a 1 tonelada usando un punzón que tiene un ϕ de 7 mm y un R de 10 mm y una prensa hidráulica (fabricada por RIKEN SEIKI CO., LTD) para obtener de esta manera comprimidos (véase la Tabla 1).

15 Ejemplo 2

Se obtuvieron comprimidos de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 1, excepto que no se añadió carmelosa. Sin embargo, la masa del comprimido se hizo para ser 108 mg de tal manera que alcanzara una masa que corresponde a 20 mg de FTD (véase la Tabla 1).

20

Ejemplo 3

Se obtuvieron comprimidos de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 1, excepto que se usó almidón de maíz "almidón de maíz W" (fabricado por NIHON SHOKUHIN KAKO CO., LTD.) en lugar de carmelosa (véase la Tabla 1).

25

Ejemplo 4

30 Los comprimidos se obtuvieron de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 1, excepto que se usó almidón parcialmente pregelatinizado "PCS (PC-10)" (fabricado por Asahi Kasei Chemicals Corporation) en lugar de carmelosa (véase la Tabla 1).

Ejemplo Comparativo 1

35 Los comprimidos se obtuvieron de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 1, excepto que se usó carmelosa cálcica "E.G.G-505" (fabricada por GOTOKU CHEMICAL COMPANY LTD.) en lugar de carmelosa (véase la Tabla 1).

Ejemplo Comparativo 2

40

Los comprimidos se obtuvieron de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 1, excepto que se usó carmelosa sódica "Ac-Di-Sol" (fabricado por Asahi Kasei Corporation) en lugar de carmelosa (véase la Tabla 1).

Ejemplo de Ensayo 1

45

Los comprimidos obtenidos en los Ejemplos 1 a 4 y los Ejemplos Comparativos 1 y 2 se almacenaron a 40 °C/75 % de H.R. durante cuatro semanas. También se prepararon para comparación comprimidos se almacenaron a 5 °C (en un recipiente hermético).

50

La masa de las sustancias relacionadas formadas se midió con la Cromatografía Líquida descrita en la Farmacopea Japonesa, Ensayos generales, Ensayos físicos. Los resultados se muestran en la Tabla 1. Nótese que los picos distintos de aquellos de FTD, TPI y los aditivos se denominan picos de sustancias relacionadas y que la masa total de las sustancias relacionadas se refiere a la suma de la masa de las sustancias relacionadas calculada basándose en el área de los ingredientes activos del área de los picos de sustancias relacionadas.

55

[Tabla 1]

Unidad: partes en masa						
	Ejemplo				Ejemplo Comparativo	
	1	2	3	4	1	2
FTD	20	20	20	20	20	20
TPI	9,42	9,42	9,42	9,42	9,42	9,42
Lactosa hidrato	75,58	75,58	75,58	75,58	75,58	75,58
Carmelosa	15	-	-	-	-	-

(continuación)

		Unidad: partes en masa					
		Ejemplo			Ejemplo Comparativo		
Almidón de maíz		-	-	15	-	-	-
Almidón parcialmente pregelatinizado		-	-	-	15	-	-
Carmelosa cálcica		-	-	-	-	15	-
Croscarmelosa sódica		-	-	-	-	-	15
Ácido esteárico		3	3	3	3	3	3
		1	2	3	4	1	2
Masa total de las sustancias relacionadas (%)	Almacenado a 40 °C/75 % de H.R,	0,404	0,286	0,669	0,688	1,194	2,529
	Almacenado a 5 °C	0,226	0,246	0,232	0,283	0,227	0,273

Como se ve claramente a partir de los resultados de la Tabla 1, los Ejemplos 1 a 4, que no contienen aditivos que comprendan sales metálicas, tuvieron aumentos menores en la masa total de las sustancias relacionadas en comparación con los comprimidos almacenados en el lugar frío a 5 °C, incluso después de almacenarlos en condiciones de alta humedad de 40 °C/75 % de H.R. Por el contrario, se observaron aumentos notables en las sustancias relacionadas totales en los Ejemplos Comparativos en comparación con los comprimidos almacenados en el lugar frío. De lo anterior, en formulaciones que contienen FTD y TPI, se sugirió que las fórmulas que contienen sales metálicas como aditivos pueden inducir aumentos en las sustancias relacionadas.

Ejemplo 5

En un granulador de agitación y mezcla (nombre del dispositivo "Vertical Granulator VG-05", fabricado por Powrex Corporation), se cargaron 30 g de FTD, 14,13 g de TPI, 270,87 g de una lactosa hidrato y 45 g de carmelosa, a lo que se añadió una mezcla de agua/etanol (1:1) purificada para así llevar a cabo la granulación. El producto granulado se secó usando un secador de lecho fluido (nombre del dispositivo "FLOW-COATER MINI", fabricado por Freund Corporation) y después, se tamizó con un tamiz que tenía una apertura de 600 µm para obtener de esta manera un producto de tamaño seleccionado.

Después de que se mezclaran 2,4 g de este producto de tamaño seleccionado y 0,6 g de ácido esteárico (fabricado por NOF CORPORATION) como un lubricante en una bolsa de plástico, se pesaron 150 mg y se moldearon por compresión a 1 tonelada mediante el uso de un punzón que tiene un φ de 7 mm y un R de 10 mm y una prensa hidráulica para obtener de esta manera comprimidos.

Ejemplo 6

Se obtuvieron comprimidos de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 5, excepto que no se añadió ácido esteárico. En este caso, la masa del comprimido se hizo ser 120 mg de tal manera que alcanzara una masa correspondiente a 10 mg de FTD.

Ejemplo 7

Se obtuvieron comprimidos de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 5, excepto que se usó aceite de ricino hidrogenado "Lubriwax-101" (fabricado por Freund Corporation) en lugar de ácido esteárico.

Ejemplo Comparativo 3

Se obtuvieron comprimidos de acuerdo con el mismo método que en el Ejemplo 5, excepto que se usó estearato magnésico (fabricado por TAIHEI CHEMICAL INDUSTRIAL CO., LTD.) en lugar de ácido esteárico.

Ejemplo de Prueba 2

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de Prueba 1, los comprimidos obtenidos en los Ejemplos 5 a 7 y el Ejemplo Comparativo 3 se almacenaron a 60 °C/80 % de H.R. durante ocho días. La masa de las sustancias relacionadas formadas se midió con Cromatografía Líquida descrita en la Farmacopea Japonesa, Ensayos generales, Ensayos físicos. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

		Unidad: partes en masa			
		Ejemplo			Ejemplo Comparativo
		5	6	7	3
FTD		10	10	10	10

(continuación)

	Unidad: partes en masa			
	Ejemplo			Ejemplo Comparativo
	5	6	7	3
TPI	4,71	4,71	4,71	4,71
Lactosa hidrato	90,29	90,29	90,29	90,29
Carmelosa	15	15	15	15
Ácido esteárico	30	-	-	-
Aceite de ricino hidrogenado	-	-	30	-
Estearato magnésico	-	-	-	30
Masa total de las sustancias relacionadas (%) Almacenado a 60 °C/80 % de H.R.	6,4	6,4	6,3	38,1

5 Como se ve claramente a partir de los resultados de la Tabla 2, también en el caso donde se añadió un lubricante, los Ejemplos 5 y 7, que no contienen lubricantes que comprenden sales metálicas, tuvieron pequeños aumentos en la masa total de las sustancias relacionadas incluso después de almacenarse en condiciones muy severas de alta temperatura y alta humedad de 60 °C/80 % de H.R., como el Ejemplo 6, que no contiene lubricante. En contraste, se observaron aumentos notables en las sustancias relacionadas totales en el Ejemplo Comparativo 3.

10 A partir de los resultados anteriormente descritos, se descubrió que las formulaciones que contienen FTD y TPI que tienen alta estabilidad incluso en condiciones muy severas de alta temperatura y/o alta humedad pueden obtenerse no añadiendo aditivos que comprenden sales metálicas.

Ejemplo 8

15 En una bolsa de plástico, se mezclaron 400 g de FTD, 188,4 g de TPI, 1511,6 g de una lactosa hidrato, 300 g de carmelosa y 40 g de ácido esteárico. Esta mezcla se formó en comprimidos con una máquina de comprimidos rotatoria en comprimidos que tienen un diámetro de 15 mm y una masa de 800 mg. Después, los comprimidos se aplastaron con un aplastador para obtener de esta manera un producto granulado. A 122 partes de este producto granulado, se añadió adicionalmente 1 parte de ácido esteárico y se mezcló en una bolsa de plástico. Se obtuvieron comprimidos sin recubrir que tienen un diámetro de 7 mm y una masa de 123 mg mediante el uso de una máquina de comprimidos rotatoria (véase la Tabla 3).

Ejemplo 9 (Referencia)

25 En un mortero, se mezclaron 1 g de una mezcla de una parte de FTD y 0,471 partes de TPI, 6 g de una lactosa hidrato y 1 g de carmelosa. A partir de esta mezcla, se obtuvieron comprimidos sin recubrir que tienen una masa de 235,36 mg mediante el uso de una prensa hidráulica (véase la Tabla 3).

Ejemplo 10

30 En una bolsa de plástico, se mezclaron 1200 g de FTD, 565,2 g de TPI, 7258,8 g de una lactosa hidrato, 480 g de almidón pregelatinizado y 96 g de ácido esteárico. A partir de esta mezcla, se obtuvieron comprimidos sin recubrir que tienen un diámetro de 7 mm y una masa de 120 mg mediante el uso de una máquina de comprimidos rotatoria (véase la Tabla 3).

Ejemplo 11

40 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 10, se mezclaron 100 g de FTD, 47,1 g de TPI, 371,9 g de una lactosa hidrato, 100 g de almidón pregelatinizado y 6 g de ácido esteárico en una bolsa de plástico. A partir de esta mezcla, se obtuvieron comprimidos sin recubrir que tienen un diámetro de 7 mm y una masa de 125 mg mediante el uso de una máquina de comprimidos rotatoria (véase la Tabla 4).

Ejemplo 12

45 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 10, se mezclaron 100 g de FTD, 47,1 g de TPI, 371,9 g de una lactosa hidrato, 25 g de almidón pregelatinizado y 6 g de ácido esteárico en una bolsa de plástico. A partir de esta mezcla, se obtuvieron comprimidos sin recubrir que tienen un diámetro de 7 mm y una masa de 110 mg mediante el uso de una máquina de comprimidos rotatoria (véase la Tabla 4).

Ejemplo 13

50 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 10, se mezclaron 100 g de FTD, 47,1 g de TPI, 371,9 g de una lactosa hidrato, 50 g de almidón pregelatinizado y 6 g de ácido esteárico en una bolsa de plástico. A partir de esta mezcla, se obtuvieron comprimidos sin recubrir que tienen un diámetro de 7 mm y una masa de 115 mg mediante el

ES 2 804 674 T3

uso de una máquina de comprimidos rotatoria (véase la Tabla 4).

Ejemplo 14

- 5 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 10, se mezclaron 100 g de FTD, 47,1 g de TPI, 521,9 g de una lactosa hidrato, 75 g de almidón pregelatinizado y 6 g de ácido esteárico en una bolsa de plástico. A partir de esta mezcla, se obtuvieron comprimidos sin recubrir que tienen un diámetro de 7 mm y una masa de 150 mg mediante el uso de una máquina de comprimidos rotatoria (véase la Tabla 4).

10 Ejemplo 15

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 10, se mezclaron 100 g de FTD, 47,1 g de TPI, 671,9 g de una lactosa hidrato, 75 g de almidón pregelatinizado y 6 g de ácido esteárico en una bolsa de plástico. A partir de esta mezcla, se obtuvieron comprimidos sin recubrir que tienen un diámetro de 7 mm y una masa de 150 mg mediante el uso de una máquina de comprimidos rotatoria (véase la Tabla 4).

15

[Tabla 3]

Unidad: partes en masa			
	Ejemplo		
	8	9	10
FTD	1	1	1
TPI	0,47	0,47	0,47
Lactosa hidrato	3,78	8,83	6,05
Carmelosa	0,75	1,47	-
Almidón parcialmente pregelatinizado	-		0,4
Ácido esteárico	0,15	-	0,08
Total	6,15	11,77	8

[Tabla 4]

Unidad: partes en masa					
	Ejemplo				
	11	12	13	14	15
FTD	1	1	1	1	1
TPI	0,471	0,471	0,471	0,471	0,471
Lactosa hidrato	3,179	3,179	3,179	5,219	6,719
Almidón parcialmente pregelatinizado	1	0,25	0,5	0,75	0,75
Ácido esteárico	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
Total	6,25	5,5	5,75	7,5	9

20

Ejemplo 16

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 10, se mezclaron 50 g de FTD, 23,55 g de TPI, 226,45 g de una lactosa hidrato y 3 g de ácido esteárico en una bolsa de plástico. A partir de esta mezcla, se obtuvieron comprimidos sin recubrir que tienen una masa de 150 mg mediante el uso de una máquina de comprimidos rotatoria (véase la Tabla 5).

25

Ejemplo 17

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 10, se mezclaron 50 g de FTD, 23,55 g de TPI, 211,45 g de una lactosa hidrato, 15 g de un agente disgregante (cualquiera de almidón de maíz, almidón pregelatinizado o hidroxipropil celulosa de baja sustitución) y 3 g de ácido esteárico en una bolsa de plástico. A partir de esta mezcla, se obtuvieron comprimidos sin recubrir que tienen una masa de 121,2 mg mediante el uso de una máquina de comprimidos rotatoria (véase la Tabla 5).

30

Ejemplo 18

De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 17, se mezclaron 50 g de FTD, 23,55 g de TPI, 196,45 g de una

ES 2 804 674 T3

lactosa hidrato, 30 g de un agente disgregante (cualquiera de almidón de maíz, almidón pregelatinizado o hidroxipropil celulosa de baja sustitución) y 3 g de ácido esteárico en una bolsa de plástico. A partir de esta mezcla, se obtuvieron comprimidos sin recubrir que tienen una masa de 121,2 mg mediante el uso de una máquina de comprimidos rotatoria (véase la Tabla 5).

5 Ejemplo de Ensayo 3

10 De acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de Ensayo 1, los comprimidos obtenidos en los Ejemplos 16, 17 y 18 se almacenaron a 40 °C/75 % de H.R. en condiciones abiertas durante dos semanas y después, se midió la masa total de las sustancias relacionadas (véase la Tabla 5).

Como el resultado, no se observaron aumentos notables en las sustancias relacionadas en ninguno de los comprimidos.

15 [Tabla 5]

	Unidad: partes en masa						
	Ejemplo						
	16	17			18		
FTD	1	1	1	1	1	1	1
TPI	0,471	0,471	0,471	0,471	0,471	0,471	0,471
Lactosa hidrato	4,529	4,229	4,229	4,229	3,92 9	3,92 9	3,929
Almidón de maíz	-	0,3	-	-	0,6	-	-
Almidón parcialmente pregelatinizado	-	-	0,3	-	-	0,6	-
Hidroxipropil celulosa de sustitución baja	-	-	-	0,3	-	-	0,6
Ácido esteárico	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
Total	6,06	6,06	6,06	6,06	6,06	6,06	6,06
Masa total de las sustancias relacionadas (%)	0,188	0,2	0,266	0,332	0,282	0,334	0,391

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un comprimido sin recubrir que comprende α - α -trifluorotimidina y clorhidrato de 5-cloro-6-(2-iminopirrolidin-1-il)metil-2,4-(1H,3H)-pirimidin diona como principio activo; que comprende un alcohol de azúcar o un disacárido como excipiente, uno o más seleccionados del grupo que consiste en aceites hidrogenados y ácido esteárico como lubricante y estando libre de un aditivo que comprende una sal metálica.
- 10 2. El comprimido sin recubrir de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sal metálica se selecciona de sales de metales alcalinos y sales de metales alcalinotérreos.
3. La composición de comprimido sin recubrir de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la sal metálica se selecciona de sales sódicas, sales potásicas, sales cálcicas y sales magnésicas.
- 15 4. El comprimido sin recubrir de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el contenido de alcohol de azúcar o de disacárido comprendido como el excipiente son uno o más seleccionados de lactosa, sacarosa, eritritol y manitol.
- 20 5. El comprimido sin recubrir de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el contenido de alcohol de azúcar o de disacárido es de 3,6 partes en masa o más basándose en 1 parte en masa de α - α -trifluorotimidina.
6. El comprimido sin recubrir de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además uno o más seleccionados de hidroxipropil celulosa de baja sustitución, almidón de maíz, almidón parcialmente pregelatinizado, carmelosa y crospovidona, como agente disgregante.
- 25 7. El comprimido sin recubrir de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el contenido del agente disgregante es del 2 al 16 % en masa en la cantidad total de la composición.
8. El comprimido sin recubrir de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el contenido del lubricante es del 0,001 al 3 % en masa en la composición total.
- 30 9. El comprimido sin recubrir de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende α - α -trifluorotimidina y clorhidrato de 5-cloro-6-(2-iminopirrolidin-1-il)metil-2,4-(1H,3H)-pirimidin diona en una relación molar de 1:0,5.
- 35 10. El comprimido sin recubrir de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el comprimido sin recubrir comprende α - α -trifluorotimidina y clorhidrato de 5-cloro-6-(2-iminopirrolidin-1-il)metil-2,4-(1H,3H)-pirimidin diona como los principios activos en una relación molar de 1:0,5; comprende uno o más seleccionados de lactosa, sacarosa o manitol como el excipiente; y uno o más seleccionados de hidroxipropil celulosa de baja sustitución, almidón de maíz, almidón parcialmente pregelatinizado y carmelosa como el agente disgregante.
- 40 11. Una formulación farmacéutica oral que comprende el comprimido sin recubrir de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el comprimido está recubierto.
- 45 12. El comprimido recubierto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el comprimido comprende estearato magnésico en la superficie.
13. Un método para estabilizar un comprimido sin recubrir que comprende α - α -trifluorotimidina y clorhidrato de 5-cloro-6-(2-iminopirrolidin-1-il)metil-2,4-(1H,3H)-pirimidin diona como principio activo; que comprende un alcohol de azúcar o un disacárido como excipiente y uno o más seleccionados del grupo que consiste en aceites hidrogenados y ácido esteárico como lubricante, **caracterizado por** no añadir aditivo que comprende una sal metálica.