

SIB EX4514R

V147564 SM/KP

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo

domanda n° 13749171.8, pubblicazione n° 2815753

a nome di Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

di 1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8444, Giappone

“COMPOSIZIONE FARMACEUTICA SOMMINISTRABILE PER VIA ORALE”

**** *
**** *
**** *

Jacopo de Benedetti
USBM-043R B

DESCRIZIONE

[Campo tecnico]

La presente invenzione riguarda una composizione farmaceutica somministrabile per via orale comprendente α,α,α -trifluorotimidina (FTD) e 5-cloro-6-(2-imminopirrolidin-1-il)metil-2,4(1H,3H)-pirimidina dione cloridrato (TPI).

[Stato della tecnica]

Un farmaco combinato comprendente α,α,α -trifluorotimidina (FTD) e 5-cloro-6-(2-imminopirrolidin-1-il)metil-2,4(1H,3H)-pirimidina dione cloridrato (TPI) è un agente antitumorale in cui FTD, che ha un'azione che inibisce la formazione di timidilato e un'azione che inibisce la sintesi di DNA mediante l'incorporazione nel DNA per esercitare un effetto antitumorale, è combinata con TPI, che ha un'azione che inibisce la timidina fosforilasi, per eliminare in tal modo la degradazione di FTD in vivo e potenziare l'effetto antitumorale (letteratura brevettuale 1).

Un agente antitumorale "TAS-102" in cui FTD e TPI sono combinati in un rapporto molare di 1:0,5 è in via di sviluppo come formulazione somministrabile per via orale (letterature non brevettuali 1 e 2). Come formulazione TAS-102 somministrabile per via orale, sono note finora pastiglie, granuli, capsule e simili (letterature brevettuali 1 e 2). Tuttavia, la qualità, in particolare la stabilità di conservazione della formulazione non è stata sufficientemente indagata.

Nel caso della formulazione, affinché i farmaci siano somministrati facilmente per via orale, si consente che essi contengano eccipienti, leganti, agenti disintegranti, lubrificanti, agenti di mascheramento del gusto e simili oltre al principio attivo. Tra questi, gli eccipienti sono addizionati per aumentare il volume per regolare in tal modo la dimensione e la massa dei farmaci orali ad una dimensione ed una massa adatti per la manipolazione e l'ingestione. La percentuale in massa di eccipienti spesso diventa grande rispetto alla quantità di farmaci. Di conseguenza, gli eccipienti tra gli additivi di formulazione hanno una grande influenza sulla stabilità delle formulazioni e devono essere scelti con la dovuta attenzione.

Al contempo, in ambito medico, al fine di prevenire l'ingestione accidentale e migliorare la compliance del

farmaco, viene promossa una confezione monodose per confezionare vari farmaci in ciascuna forma farmaceutica, e quindi sono desiderate formulazioni stabili e di alta qualità anche senza una confezione a prova di umidità. Inoltre, se la confezione a prova di umidità diventa superflua, si ottengono dei vantaggi, quali l'eliminazione di errori nell'apertura della confezione e l'eliminazione di confezioni di scarto.

[Elenco delle citazioni]

[Letteratura brevettuale]

[Letteratura brevettuale 1]

Pubblicazione internazionale n. WO 96/30346

[Letteratura brevettuale 2]

Pubblicazione internazionale n.WO 2006/80327

[Letteratura non brevettuale]

[Letteratura non brevettuale 1]

International Journal of Oncology 25: 571-578, 2004

[Letteratura non brevettuale 2]

Invest New Drugs 26(5): 445-54, Ott 2008.

[Sommario dell'invenzione]

[problema tecnico]

Il presente inventore ha aggiunto vari additivi di formulazione ai suddetti FTD e TPI ha studiato la stabilità di conservazione delle composizioni risultanti in varie condizioni. Quindi, è stato dimostrato che la quantità di FTD e di sostanze correlate a TPI erano aumentate se conservate particolarmente in condizioni di elevata umidità a seconda dei tipi di additivi di formulazione aggiunti.

Di conseguenza, uno scopo della presente invenzione fornire una composizione farmaceutica somministrabile per via orale contenente FTD e TPI che possa essere somministrata per via orale e i cui principi attivi siano stabili anche in condizioni di umidità elevata.

[Soluzione al problema]

Pertanto, il presente inventore ha aggiunto vari additivi a FTD e TPI e ha valutato la stabilità di conservazione, e ha riscontrato che una composizione farmaceutica stabile somministrabile per via orale in cui la massa delle sostanze correlate non è sostanzialmente aumentata anche nel caso in cui siano conservate usando uno zucchero avente un'umidità relativa critica elevata, completando la presente invenzione.

Ovvero, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica somministrabile per via orale comprendente FTD e TPI come principi attivi e uno zucchero, avente un'umidità relativa critica dell'85% o più a 25°C, come eccipiente.

Inoltre, la presente invenzione fornisce una formulazione farmaceutica somministrabile per via orale comprendente la composizione farmaceutica somministrabile per via orale sopra descritta, che è rivestita.

[Effetti vantaggiosi dell'invenzione]

Secondo la presente invenzione, possono essere fornite ai pazienti e al personale medico formulazioni di alta qualità aventi una stabilità di formulazione garantita anche in condizioni di elevata umidità.

[Descrizione delle forme di realizzazione]

I principi attivi della composizione farmaceutica somministrabile per via orale della presente invenzione sono FTD e TPI. Il rapporto molare tra FTD e TPI contenuto nella composizione preferibilmente è di 1:0,5. Inoltre, il contenuto di FTD per unità di somministrazione della composizione farmaceutica somministrabile per via orale preferibilmente è da 5 a 35 mg e più preferibilmente da 15 a 20 mg.

Sebbene il contenuto di FTD e TPI, che sono i principi attivi della composizione farmaceutica orale della presente invenzione, dipenda dalle forme e dai regimi di formulazione, possa essere scelto senza particolari limitazioni e in modo appropriato, la quantità di ciascun principio attivo nella composizione farmaceutica preferibilmente è nell'ordine di 1-40% in massa.

La composizione farmaceutica somministrabile per via orale della presente invenzione, a cui sono addizionati zuccheri aventi un'umidità relativa critica dell'85% o più a 25°C come eccipiente, elimina aumenti nelle sostanze correlate a FTD e TPI anche conservate in condizioni di elevata umidità. Una "umidità relativa critica" nella presente indica un indicatore ben noto che rappresenta l'igroscopicità e si riferisce all'umidità relativa

quando si osserva un rapido aumento della quantità di umidità assorbita in un campione nel caso in cui l'umidità relativa aumenti. L'umidità relativa critica può essere valutata misurando la variazione del peso di un campione a 25°C e un'umidità relativa dal 10 al 95% usando, ad esempio, un analizzatore di assorbimento di umidità (DVS-1, Surface Measurement Systems Ltd.). “Un'umidità relativa critica a 25°C è 85% o più” indica che l'umidità non è sostanzialmente assorbita quando l'umidità relativa a 25°C è minore dell'85%. Inoltre, “umidità relativa critica assente” indica che l'umidità sostanzialmente non è assorbita quando l'umidità relativa a 25°C è minore dell'85%. Inoltre, “assenza di umidità relativa critica” indica che l'umidità è assorbita a bassa umidità in base all'umidità e non è osservato un rapido aumento della quantità di umidità assorbita associato a un aumento dell'umidità relativa.

Lo zucchero avente un'umidità relativa critica dell'85% o più a 25 °C nella composizione farmaceutica orale della presente invenzione non è particolarmente limitato purché abbia un'umidità relativa critica dell'85% o più a 25°C ed esempi degli zuccheri includono monosaccaridi, oligosaccaridi e alditoli.

Tra questi zuccheri, da un punto di vista della stabilità di FTD e TPI menzionati in precedenza, i disaccaridi o alditoli aventi un'umidità relativa critica dell'85% più a 25 °C sono preferiti, disaccaridi o alditoli aventi un'umidità relativa critica del 90% più a 25°C sono maggiormente preferiti e disaccaridi o alditoli aventi umidità relativa critica del 95% o più a 25°C sono particolarmente preferiti. In particolare, lattosio (incluso anidro e idrato), saccarosio, mannitolo, trealosio, maltosio, maltitolo, o eritritolo è preferito, lattosio, saccarosio, mannitolo, trealosio, o maltosio è maggiormente preferito, lattosio, saccarosio, o mannitolo è maggiormente preferito, e lattosio o mannitolo è particolarmente preferito. Si dovrebbe evidenziare che questi zuccheri possono essere usati da soli o in combinazione di due o più.

Il contenuto dello zucchero avente un'umidità relativa critica dell'85% più nella composizione farmaceutica somministrabile per via orale della presente invenzione, dal punto di vista della stabilità di FTD e TPI e della funzione come eccipiente, preferibilmente è di 3,6 parti in massa o più, più preferibilmente da 3,6 a 50 parti in massa, ancora più preferibilmente da 3,7 a 25 parti in massa, in modo particolarmente preferibile da 3,7 a 10 parti in massa, in base a 1 parte in massa di FTD.

Inoltre, agenti disintegranti sono addizionati alla composizione farmaceutica somministrabile per via orale della presente invenzione per garantire una buona disintegrabilità alla somministrazione orale. Tuttavia, la maggior parte degli agenti disintegranti non hanno un'umidità relativa critica possono compromettere la stabilità di FTD e TPI in base ai tipi. L'agente disintegrante nella composizione farmaceutica somministrabile per via orale della presente invenzione è amido parzialmente pregelatinizzato.

Il contenuto dell'agente disintegrante, dal punto di vista della combinazione della stabilità di FTD e TPI nella composizione farmaceutica della presente invenzione e della disintegrabilità della composizione farmaceutica, preferibilmente è da 2 a 16% in massa, più preferibilmente da 3 a 13% in massa, ancora più preferibilmente da 3 a 10% in massa e in modo particolarmente preferibile da 3 a 7% in massa della quantità totale della composizione farmaceutica.

Sebbene il contenuto di FTD e TPI, che sono i principi attivi della composizione farmaceutica somministrabile per via orale della presente invenzione, dipenda dalle forme e dai regimi di formulazione, e possa essere scelto senza particolari limitazioni e come appropriato, la quantità di ciascun principio attivo nella quantità totale della composizione farmaceutica preferibilmente è nell'ordine di 1-40% in massa. Tra gli additivi della composizione farmaceutica, la percentuale di zucchero avente un'umidità relativa critica dell'85% più a 25 °C nella presente invenzione, da un punto di vista della stabilità dei principi attivi, preferibilmente è dal 50 al 100% in massa, più preferibilmente dal 70 al 100% in massa e in modo particolarmente preferibile dal 70 al 98% in massa, nella quantità totale degli additivi.

In alternativa, alla composizione farmaceutica somministrabile per via orale della presente invenzione possono essere addizionati eccipienti diversi dallo zucchero aventi un'umidità relativa critica dell'85% o più a 25°C. Da un punto di vista della stabilità dei principi attivi, la percentuale di zucchero avente un'umidità relativa critica dell'85% o più a 25°C è preferibilmente il 50% in massa o più, più preferibilmente il 70% in massa o più, in modo maggiormente preferibile il 90% in massa o più e in modo particolarmente preferibile il 100% in massa dell'eccipiente totale.

La composizione farmaceutica somministrabile per via orale della presente invenzione può contenere inoltre vari

additivi usati generalmente, nella misura in cui gli effetti della presente invenzione non sono impediti. Esempi di additivo includono, senza particolari limitazioni, purché l'additivo sia quello usato generalmente, eccipienti diversi dallo zucchero summenzionato aventi una umidità relativa critica dell'85% più a 25°C, leganti, lubrificanti, aromatizzanti, coloranti e agenti mascheranti il gusto.

Esempi del legante includono idrossipropil cellulosa, ipromellosa e alcol polivinilico. Esempi dei lubrificanti includono oli idrogenati, esteri di saccarosio di acidi grassi e acido stearico. Esempi del colorante includono giallo per alimenti n.5, blu per alimenti n.2, lacca per alimenti, ossido ferrico, ossido ferrico giallo e ossido di titanio. Esempi dell'agente aromatizzante includono vari profumi all'arancia e al limone. Esempi dell'agente mascherante il gusto includono 1-mentolo, canfora e menta. Questi possono essere usati singolarmente o in combinazione di due o più.

Il contenuto del legante nella presente preferibilmente è da 0,001 al 5% in massa e più preferibilmente dallo 0,01 al 3% in massa della composizione totale. Il contenuto del lubrificante preferibilmente è dallo 0,001 al 3% in massa e più preferibilmente dallo 0,01 al 2% in massa della composizione totale.

Esempi della forma della composizione farmaceutica somministrabile per via orale della presente invenzione includono granuli, prodotti stampati a compressione (ad esempio, pastiglie non rivestite) e miscele.

Inoltre, la composizione farmaceutica somministrabile per via orale della presente invenzione, da un punto di vista di garantire la stabilità di conservazione dei principi attivi, preferibilmente è sostanzialmente priva di sali metallici, quali sali di metalli alcalini e sali di metalli alcalino terrosi. "È sostanzialmente priva" nella presente si riferisce da 0 a 0,1 parti in massa, preferibilmente da 0 a 0,05 parti in massa, più preferibilmente 0-0,01 parti in massa e ancora più preferibilmente 0 parti in massa, in base a 1 parte in massa di F-D.

Sebbene la composizione farmaceutica somministrabile per via orale della presente invenzione possa essere usata come una formulazione farmaceutica, la formulazione può essere ulteriormente rivestita sulla sua superficie in modo che sia una formulazione farmaceutica stabile somministrabile per via orale e facilmente ingeribile. Rivestimento nella presente include rivestimento con film e rivestimento con zucchero. Esempi di una base di rivestimento includono ipromellosa, etil cellulosa, idrossipropil cellulosa, alcol polivinilico e saccarosio.

Si dovrebbe notare che, nel caso di rivestimento di una composizione farmaceutica somministrabile per via orale comprendente FTD e TPI lo strato di rivestimento può contenere l'additivo summenzionato avente un'umidità relativa critica minore dell'85% o umidità relativa critica assente al punto che la stabilità di FTD e TPI non è sostanzialmente influenzata. Inoltre, nel caso di rivestimento di una composizione farmaceutica somministrabile per via orale contenente FTD e TPI, lo strato di rivestimento può contenere una piccola quantità di plastificanti, coloranti, agenti aromatizzanti, agenti mascheranti il gusto e lubrificanti nella misura in cui la stabilità di FTD e TPI non sia sostanzialmente influenzata. Esempi del plastificante includono glicole polietilenico. Esempi del colorante includono coloranti alimentari di catrame, lacche coloranti alimentari di catrame, ossido ferrico, ossido ferrico giallo e ossido di titanio. Esempi dell'agente aromatizzante includono vari profumi all'arancia e al limone. Esempi dell'agente mascherante il gusto includono 1-mentolo, canfora e menta che possono essere usati da soli o in combinazione di due o più. La quantità totale dello strato di rivestimento della presente preferibilmente da 1 a 5% in massa e più preferibilmente da 2 a 4% in massa nella formulazione totale.

Esempi della formulazione farmaceutica somministrabile per via orale della presente invenzione includono compresse, granuli, polveri e granuli fini. Esempi delle compresse includono compresse masticabili, pastiglie, gocce e composizioni che si sciolgono o si disintegrano facilmente nella cavità orale e possono essere ingerite anche senza acqua e includono anche compresse effervescenti che sono sciolte per essere usate al momento dell'uso. Esempi di granuli, polveri e granuli fini includono sciroppi secchi che sono sciolti per essere usati al momento dell'utilizzo e includono anche particelle in polvere che si sciolgono rapidamente nella cavità orale e possono essere ingerite senza acqua.

La composizione farmaceutica somministrabile per via orale e la formulazione farmaceutica della presente invenzione possono essere prodotte secondo il metodo noto per produrre formulazioni somministrabili per via orale. Esempi del metodo di granulazione includono metodi di granulazione a letto fluido, metodi di granulazione per agitazione, metodi di granulazione a letto fluido a tamburo rotante, metodi di granulazione per estrusione, metodi di granulazione per spruzzatura e metodi di granulazione per frantumazione che possono essere usati per produrre granuli o compresse non rivestite. Inoltre, dal punto di vista dei principi di

granulazione, i metodi di granulazione sono ampiamente divisi nel metodo di granulazione a secco e nel metodo di granulazione a umido. Dal punto di vista della stabilità di FTD e TPI, il metodo di granulazione a secco è preferito.

Secondo la presente invenzione, l'aggiunta dello zucchero può eliminare gli aumenti nella formazione di sostanze di FTD e TPI correlate che sono potenzialmente formate quando sono prodotte composizioni farmaceutica somministrabile per via orale e formulazioni farmaceutiche comprendenti FTD e TPI come principi attivi. Le sostanze correlate corrispondenti nella presente indicano componenti diversi da FTD e TPI e additivi e si riferiscono principalmente a composti strutturalmente correlati ai due corrispondenti principi attivi. In particolare, le sostanze correlate sono sostanze diverse da FTD, TPI e additivi che sono rivelati quando misurati secondo la cromatografia liquida nella farmacopea giapponese, nei test generali, i test fisici dopo che la composizione farmaceutica somministrabile per via orale e la formulazione farmaceutica della presente invenzione sono conservate in certe condizioni costanti.

Successivamente, sono mostrati di seguito aspetti e forme di realizzazione preferiti della presente invenzione.

[1] una composizione farmaceutica somministrabile per via orale comprendente α,α,α -trifluorotimidina (FTD) e 5-cloro-6-(2-imminopirrolidina-1-il) metil-2,4 (1H,3H)-pirimidina dione cloridrato (TPI) come principi attivi e zucchero avente un'umidità relativa critica dell'85% o più a 25°C come eccipiente.

[2] La composizione farmaceutica somministrabile per via orale in [1], in cui il contenuto dello zucchero avente un'umidità relativa critica dell'85% o più a 25°C è di 3,6 parti in massa o più, preferibilmente da 3,6 a 50 parti in massa, più preferibilmente da 3,7 a 25 parti in massa e ancora più preferibilmente da 3,7 a 10 parti in massa, in base a 1 parte in massa di FTD.

[3] La composizione farmaceutica somministrabile per via orale secondo [1] o [2] in cui lo zucchero avente un'umidità relativa critica dell'85% o più a 25 °C è disaccaride o alditolo.

[4] La composizione farmaceutica somministrabile per via orale secondo una qualsiasi da [1] a [3], in cui lo zucchero avente un'umidità relativa critica dell'85% o più a 25°C è uno o più scelto tra lattosio, saccarosio, mannitolo ed eritritolo e preferibilmente uno o più scelto tra lattosio, saccarosio e mannitolo.

[5] La composizione farmaceutica somministrabile per via orale secondo una qualsiasi da [1] a [4], comprendendo FTD e TPI ad un rapporto molare di 1:0,5.

[6] La composizione farmaceutica somministrabile per via orale secondo una qualsiasi da [1] a [5], comprendendo inoltre, come agente disintegrante, uno o più scelti tra idrossipropil cellulosa a basso grado di sostituzione, carmellosio, amido di mais, amido parzialmente pregelatinizzato e crospovidone, preferibilmente uno o più scelti tra idrossipropil cellulosa a basso grado di sostituzione, carmellosio, amido di mais e amido parzialmente pregelatinizzato, e più preferibilmente uno o più scelti tra idrossipropil cellulosa a basso grado di sostituzione, carmellosio, amido di mais e amido parzialmente pregelatinizzato.

[7] La composizione farmaceutica orale secondo [6], in cui il contenuto dell'agente disintegrante è preferibilmente da 2 a 16% in massa, preferibilmente da 3 a 13% in massa, più preferibilmente da 3 a 10% in massa, e in modo particolarmente preferibile da 3 a 7% in massa, della quantità totale della composizione farmaceutica.

[8] La composizione farmaceutica orale secondo una qualsiasi da [1] a [7], in cui la composizione farmaceutica è in una forma di formulazione in granuli, un prodotto stampato a compressione o una miscela.

[9] Una formulazione farmaceutica somministrabile per via orale comprendente la composizione somministrabile per via orale secondo una qualsiasi da [1] a [8], in cui la composizione è rivestita.

[Esempi]

Sebbene la presente invenzione sia descritta in maggior dettaglio da qui in avanti facendo riferimento agli esempi, esempi comparativi, esempi di riferimento ed esempi di test, la presente invenzione non intende essere limitata puramente da questi esempi.

Esempio 1

In un mortaio, sono stati miscelati 40 g di FTD e 18,84 g di TPI. In un mortaio, sono stati miscelati 1,6 g di questa miscela e 8 g di un lattosio idrato "Lactochem DOMO" (prodotto da DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co) per ottenere in tal modo una miscela (si veda la tabella 1). Si dovrebbe evidenziare che la percentuale degli zuccheri corrispondenti in additivi è del 100% in questa composizione.

Esempio 2

È stata ottenuta una miscela secondo lo stesso metodo dell'esempio 1, tranne per il fatto che è stato usato saccarosio "Granulated sugar EA" (prodotto da ENSUIKO Sugar Refining Co., Ltd.) del lattosio idrato.

Esempio 3

In una sacca di plastica, sono stati miscelati 105 g di FTD e 49,5 g di TPI. In un frantumatore di compresse (prodotto da Konishi-Seisakusho Co., Ltd.), sono stati miscelati 6,0 g di questa miscela e 24 g di un lattosio idrato "Lactochem DOMO" (prodotto da DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co). È stato ulteriormente addizionata a questa miscela acqua purificata, che è stata granulata e quindi essiccata in un forno Mini Jet (prodotto da TOYAMA SANGYO CO., LTD.) a 70°C per due ore per ottenere in tal modo granuli (si veda la tabella 2). Si dovrebbe evidenziare che la percentuale degli zuccheri corrispondenti negli additivi è del 100% in questa composizione.

Esempio 4

Secondo lo stesso metodo dell'esempio 3 è stato ottenuto un granulo, fatta eccezione per il D-mannitolo (prodotto da KYOWA HAKKO BIO CO., LTD.) usato al posto del lattosio idrato (si veda la tabella 2).

Esempio comparativo 1

È stata ottenuta una miscela secondo lo stesso metodo dell'esempio 1, fatta eccezione per la cellulosa cristallina "Celous" (prodotta da Asahi Kasei Corporation) usata al posto del lattosio idrato (si veda la tabella 1).

Esempio comparativo 2

È stato ottenuto un granulo secondo lo stesso metodo dell'esempio 3, fatta eccezione per il D-sorbitolo (prodotto da Towa Chemical Industry Co., Ltd.) usato al posto del lattosio idrato (si veda la tabella 2).

Esempio comparativo 3

È stato ottenuto un granulo secondo lo stesso metodo dell'esempio 3, fatta eccezione per lo xilitolo (prodotto da Towa Chemical Industry Co., Ltd.) usato al posto del lattosio idrato (si veda la tabella 2).

Esempio di riferimento 1

In un mortaio, sono stati miscelati 40 g di FTD e 18,84 g di TPI per ottenere in tal modo una miscela (si veda la

tabella 1).

Esempio di test 1

L'umidità relativa critica di additivi a 25 °C mostrati nelle tabelle 1 e 2 stata misurata usando un analizzatore di assorbimento di umidità (DVS-1, Surface Measurement Systems Ltd.). I risultati sono mostrati nelle tabelle 1 e 2.

Esempio di test 2

Le miscele ottenute negli esempi 1 e 2, nell'esempio comparativo 1 e nell'esempio di riferimento 1 sono state conservate a 40°C/75% di umidità relativa per un mese e successivamente, la massa delle sostanze correlate formate è stata misurata secondo la cromatografia liquida descritta nella farmacopea giapponese, nei test generali, nei test fisici. I risultati sono mostrati nella tabella 1. Si dovrebbe evidenziare che picchi diversi da quelli di FTD, TPI e additivi sono definiti picchi di sostanze correlate e che la massa totale delle sostanze correlate si riferisce alla somma della massa delle sostanze correlate calcolata in base all'area dei principi attivi dell'area dei picchi di sostanza correlata.

Esempio di test 3

Secondo il metodo descritto nell'esempio di test 2, i granuli ottenuti nell'esempio 3 e 4 e negli esempi comparativi 2 e 3 sono stati conservati a 40 °C/75% di umidità relativa per una settimana e quindi, la massa delle sostanze correlate formate è stata misurata secondo la cromatografia liquida descritta nella farmacopea giapponese, nei test generali, nei test fisici. I risultati sono mostrati nella tabella 2.

[Tabella 1]

unità: parti in massa				
	Esempio		Esempio comparativo	Esempio di riferimento
	1	2	1	1
FTD	10	10	10	10
TPI	4.71	4.71	4.71	4.71
Lattosio idrato	73.55	-	-	-

Saccarosio	-	73.55	-	-
Cellulosa cristallina	-	-	73.55	-
Umidità relativa critica (% a 25 °C)	95 o più	85 o più	non applicabile	-
massa totale delle sostanze correlate (%)	0.19	0.36	1.64	0.15

[Tabella 2]

unità: parti in massa				
	Esempio		Esempio comparativo	
	3	4	2	3
FTD	10	10	10	10
TPI	4.71	4.71	4.71	4.71
Lattosio idrato	58.84	-	-	-
D-mannitolo	-	58.84	-	-
D-sorbitolo	-	-	58.84	-
Xilitolo	-	-	-	58.84
Umidità relativa critica (% a 25 °C)	95 o più	95 o più	50-60	75-85
massa totale delle sostanze correlate (%)	0.08	0.00	0.81	0.63

Come si vede chiaramente dalla tabella 1, la massa totale delle sostanze correlate degli esempi 1 e 2 in cui è stato usato come eccipiente uno zucchero avente umidità relativa critica dell'85% o più a 25°C non ha mostrato praticamente nessuna differenza rispetto all'esempio di riferimento 1 ed era molto stabile rispetto all'esempio comparativo 1. Inoltre, dalla tabella 2, la massa totale delle sostanze correlate degli esempi 3 e 4 in cui è stato usato uno zucchero avente un'umidità relativa critica dell'85% più a 25 °C come eccipiente era chiaramente minore degli esempi comparativi 2 e 3 in cui è stato usato uno zucchero avente un'umidità relativa critica di meno dell'85% a 25 °C come eccipiente ed era molto stabile.

Dal risultato sopra descritto, è stato riscontrato che le formulazioni contenenti FTD e TPI aventi elevata stabilità anche in condizioni difficili ad esempio 40 °C/75% di umidità relativa possono essere ottenute usando uno

zucchero avente un'umidità relativa critica dell'85% più a 25°C come eccipiente. Poiché la formazione di sostanze correlate è eliminata, è possibile fornire ai pazienti e al personale medico formulazioni di qualità più elevata.

Esempio 5

In una sacca di plastica, sono stati miscelati 400g di FTD, 188,4 g di TPI, 1511,6 g di lattosio idrato, 300 g di carmellosio "NS-300" (prodotto da GOTOKU CHEMICAL COMPANY LTD), e 40 g di acido stearico. Questa miscela è stata prodotta in compresse con una macchina pastigliatrice rotante in compresse aventi un diametro di 15 mm e una massa di 800 mg. Successivamente, le compresse sono state frantumate con un frantumatore per ottenere in tal modo un granulo. A 122 parti di questo granulo, è stato ulteriormente addizionata 1 parte di acido stearico e miscelati in una sacca di plastica. Compresse non rivestite aventi un diametro di 7 mm e una massa di 123 mg sono state ottenute mediante l'uso di una macchina pastigliatrice rotante (si veda la tabella 3).

Esempio 6

In un mortaio, sono stati miscelati 1 g di una miscela di 1 parte di FTD e 0,471 parti di TPI, 6 g di un lattosio idrato e 1 g di carmellosio. Da questa miscela, sono state ottenute compresse non rivestite aventi una massa di 235,36 mg usando una pressa idraulica (si veda la tabella 3).

Esempio 7

In una sacca di plastica, sono stati miscelati 1200 g di FTD, 565,2 g di TPI, 7258,8 g di lattosio idrato, 480 g di amido parzialmente pregelatinizzato "PCS (PC-10)" (prodotto da Asahi Kasei Chemicals Corporation), e 96 g di acido stearico. Da questa miscela, sono state ottenute compresse non rivestite aventi un diametro di 7 mm e una massa di 120 mg mediante l'uso di una macchina pastigliatrice rotante (si veda la tabella 3).

Esempio 8

Secondo il metodo descritto nell'esempio 7 sono stati miscelati in una sacca di plastica 100 g di FTD, 47,1 g di TPI, 371,9 g di lattosio idrato, 100 g di amido parzialmente pregelatinizzato e 6 grammi di acido stearico. Da questa miscela, sono state ottenute compresse non rivestite aventi un diametro di 7 mm e una massa di 125 mg mediante l'uso di una macchina pastigliatrice rotante (si veda la tabella 4).

Esempio 9

Secondo il metodo descritto nell'esempio 7, in una sacca di plastica sono stati miscelati 100 g di FTD, 47,1 g di TPI, 371,9 g di lattosio idrato, 25 g di amido parzialmente pregelatinizzato e 6 g di acido stearico. Da questa miscela, sono state ottenute compresse non rivestite aventi un diametro di 7 mm una massa di 110 mg mediante l'uso di una macchina pastigliatrice rotante (si veda la tabella 4).

Esempio 10

Secondo il metodo descritto nell'esempio 7, sono stati miscelati in una sacca di plastica 100 g di FTD, 47,1 g di TPI, 371,9 g di lattosio idrato, 50 g di amido parzialmente pregelatinizzato e 6 g di acido stearico. Da questa miscela, sono state ottenute compresse non rivestite aventi un diametro di 7 mm e una massa di 115 mg mediante l'uso di una macchina pastigliatrice rotante (si veda la tabella 4).

Esempio 11

Secondo il metodo descritto nell'esempio 7, sono stati miscelati in una sacca di plastica 100 g di FTD, 47,1 g di TPI, 521,9 g di lattosio idrato, 75 g di amido parzialmente pregelatinizzato e 6 g di acido stearico. Da questa miscela, sono state ottenute compresse non rivestite aventi un diametro di 7 mm e una massa di 150 mg mediante l'uso di una macchina pastigliatrice rotante (si veda la tabella 4).

Esempio 12

Secondo il metodo descritto nell'esempio 7, in una sacca di plastica sono stati miscelati 100 g di FTD, 47,1 g di TPI, 671,9 g di lattosio idrato, 75 g di amido parzialmente pregelatinizzato e 6 g di acido stearico. Da questa miscela, sono state ottenute compresse non rivestite aventi un diametro di 7 mm una massa di 150 mg mediante l'uso di una macchina pastigliatrice rotante (si veda la tabella 4).

[Tabella 3]

Unità: parti in massa			
	Esempio		
	5	6	7
FTD	1	1	1

TPI	0.47	0.47	0.47
Lattosio idrato	3.78	8.83	6.05
Carmellosio	0.75	1.47	-
Amido parzialmente pregelatinizzato	-		0.4
Acido stearico	0.15	-	0.08
Totale	6.15	11.77	8

[Tabella 4]

Unità: parti in massa					
	Esempio				
	8	9	10	11	12
FTD	1	1	1	1	1
TPI	0.471	0.471	0.471	0.471	0.471
Lattosio idrato	3.719	3.719	3.719	5.219	6.719
Amido parzialmente pregelatinizzato	1	0.25	0.5	0.75	0.75
Acido stearico	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
Totale	6.25	5.5	5.75	7.5	9

Esempio 13

In un mortaio, sono stati miscelati 1 g di FTD, 0,471 g di TPI, 3,779 g di lattosio idrato e 0,15 g di acido stearico. Da questa miscela, sono state ottenute compresse non rivestite aventi una massa di 108 mg mediante l'uso di una pressa idraulica (si veda la tabella 5).

Esempio 14

In una sacca di plastica, sono stati miscelati 1 g di FTD, 0,471 g di TPI, 3,779 g di lattosio idrato, 0,75 g di carmellosio come agente disintegrante e 0,15 g di acido stearico. Da questa miscela, sono state ottenute compresse non rivestite aventi una massa di 123 mg mediante l'uso di una pressa idraulica (si veda la tabella 5).

Esempio comparativo 4

Secondo il metodo descritto nell'esempio 14, sono stati usati 0,75 g di carmellosio di calcio "E.C.G-505" (prodotta da GOTOKU CHEMICAL COMPANY LTD.) come agente disintegrante al posto del carmellosio per ottenere in tal modo compresse non rivestite aventi una massa di 123 mg (si veda la tabella 5).

Esempio comparativo 5

Secondo il metodo descritto nell'esempio 14, 0,75 g di croscarmellosio sodica "Ac-Di-Sol" (prodotta da Asahi Kasei Corporation) sono stati usati come agente disintegrante al posto del carmellosio per ottenere in tal modo compresse non rivestite aventi una massa di 123 mg (si veda la tabella 5).

Esempio di test 4

Secondo il metodo descritto nell'esempio di testo 2, le compresse ottenute negli esempi 13 e 14 e negli esempi comparativi 4 5 sono state conservate a 40 °C/75% di umidità relativa in condizioni aperte per un mese e successivamente è stata misurata la massa totale delle sostanze correlate (si veda la tabella 5).

Di conseguenza, se era contenuta carmellosio, che è un agente disintegrante non avente umidità relativa critica, è stato riscontrato che la disintegrabilità delle compresse somministrabili per via orale era sufficientemente garantita, aumenti notevoli delle sostanze correlate non erano riscontrati ed era garantita la stabilità di conservazione. Al contrario, se era contenuto carmellosio di calcio o croscarmellosio di sodio come agente disintegrante, la massa delle sostanze correlate era notevolmente aumentata e la stabilità di conservazione non era garantita.

[Tabella 5]

Unità: parti in massa				
	Esempio		Esempio comparativo	
	13	14	4	5
FTD	1	1	1	1
TPI	0.471	0.471	0.471	0.471
Lattosio idrato	3.779	3.779	3.779	3.779
Carmellosio	-	0.75	-	-

Carmellosio di calcio	-	-	0.75	-
Croscarmellosio di sodio	-	-	-	0.75
Acido stearico	0.15	0.15	0.15	0.15
Totale	5.4	6.15	6.15	6.15
Massa totale delle sostanze correlate (%)	0.286	0.404	1.194	2.529

Esempio 15

Secondo il metodo descritto nell'esempio 7, in una sacca di plastica sono stati miscelati 50 g di FTD, 23,55 g di TPI, 226,45 g di lattosio idrato e 3 g di acido stearico.

Da questa miscela, sono state ottenute compresse non rivestite aventi una massa di 121,2 mg mediante l'uso di una macchina pastigliatrice rotante (si veda la tabella 6).

Esempio 16

Secondo il metodo descritto nell'esempio 7, sono stati miscelati in una sacca di plastica 50 g di FTD, 23,55 g di TPI, 211,45 g di lattosio idrato, 15 g di un agente disintegrante (uno qualsiasi tra amido di mais "amido di mais W" (prodotto da NIHON SHOKUJIN KAKO CO., LTD.), amido parzialmente pregelatinizzato o idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione) e 3 g di acido stearico. Da questa miscela, sono state ottenute compresse non rivestite aventi una massa di 121,2 mg mediante l'uso di una macchina pastigliatrice rotante (si veda la tabella 6).

Esempio 17

Secondo il metodo descritto nell'esempio 16, in una sacca di plastica sono stati miscelati 50 g di FTD, 23,55 g di TPI, 196,45 g di lattosio idrato, 30 g di un agente disintegrante (uno qualsiasi tra amido di mais, amido parzialmente pregelatinizzato o idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione) e 3 g di acido stearico. Da questa miscela, sono state ottenute compresse non rivestite aventi una massa di 121,2 mg mediante l'uso di una macchina pastigliatrice rotante (si veda la tabella 6).

Esempio di test 5

Secondo il metodo descritto nell'esempio di test 2, le compresse ottenute negli esempi 15, 16, e 17 sono state

conservate a 40 °C/75% di umidità relativa in condizioni aperte per due settimane e quindi è stata misurata la massa totale delle sostanze correlate (si veda la tabella 6).

Di conseguenza, non sono stati osservati notevoli aumenti delle sostanze correlate in uno qualsiasi degli agenti disintegranti e loro quantità.

[Tabella 6]

Unità: parti in massa							
	Esempio						
	15	16			17		
FTD	1	1	1	1	1	1	1
TPI	0.471	0.471	0.471	0.471	0.471	0.471	0.471
Lattosio idrato	4.529	4.229	4.229	4.229	3.929	3.929	3.929
Amido di mais	-	0.3	-	-	0.6	-	-
Amido parzialmente pregelatinizzato	-	-	0.3	-	-	0.6	-
Idrossipropilcellulosa a basso grado di sostituzione	-	-	-	0.3	-	-	0.6
Acido stearico	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
Totale	6.06	6.06	6.06	6.06	6.06	6.06	6.06
Massa totale delle sostanze correlate (%)	0.188	0.2	0.266	0.332	0.282	0.334	0.391

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica somministrabile per via orale comprendente α,α,α -trifluorotimidina e 5-cloro-6-(2-imminopirrolidin-1-il)metil-2,4(1H,3H)-pirimidina dione cloridrato come principi attivi e uno zucchero avente un'umidità relativa critica dell'85% o più a 25 °C come eccipiente e comprendente amido parzialmente pregelatinizzato come agente disintegrante, in cui il contenuto dell'agente disintegrante è da 2 a 16% in massa della quantità totale della composizione farmaceutica.
2. Composizione farmaceutica somministrabile per via orale secondo la rivendicazione 1, in cui il contenuto dello zucchero avente un'umidità relativa critica dell'85% o più a 25 °C è di 3,6 parti in massa o più in base a 1 parte in massa di α,α,α -trifluorotimidina.
3. Composizione farmaceutica somministrabile per via orale secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 o 2, in cui lo zucchero avente un'umidità relativa critica dell'85% o più a 25 °C è un disaccaride o alditolo.
4. Composizione farmaceutica somministrabile per via orale secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui lo zucchero avente un'umidità relativa critica dell'85% o più a 25 °C è uno o più scelto tra lattosio, saccarosio, mannitolo ed eritritolo.
5. Composizione farmaceutica somministrabile per via orale secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, comprendente α,α,α -trifluorotimidina e 5-cloro-6-(2-imminopirrolidin-1-il)metil-2,4(1H,3H)-pirimidina dione cloridrato ad un rapporto molare di 1:0,5.
6. Composizione farmaceutica somministrabile per via orale secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, in cui la percentuale dello zucchero avente un'umidità relativa critica dell'85% o più a 25 °C è del 100% in massa della quantità totale di eccipienti.
7. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, in cui la composizione farmaceutica è in una forma di formulazione di un granulo, un prodotto stampato a compressione o una miscela.
8. Formulazione farmaceutica somministrabile per via orale comprendente la composizione farmaceutica somministrabile per via orale secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7, in cui la composizione è rivestita.

Si dichiara che la presente traduzione è perfettamente conforme al testo originale.

Il mandatario

Società Italiana Brevetti S.p.A.