

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 2736487

DAL TITOLO:

“NUOVE FORMULAZIONI DI  
(TRIMETOSSIFENILAMMINO)PIRIMIDINILE”

\*\*\* \*\*

Descrizione

### **CAMPO DELL'INVENZIONE**

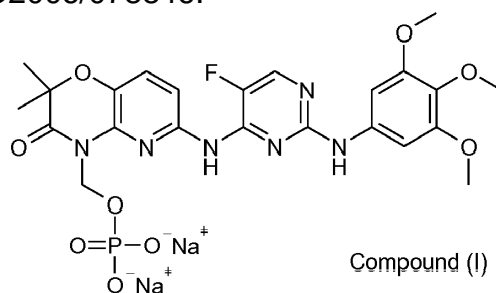
La presente invenzione riguarda la chimica farmaceutica/di formulazione. L'invenzione si intende applicare generalmente a formulazioni di composti che contengono un carico percentuale aumentato del principio attivo. Sono fornite nella presente formulazioni di (6-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimetossifenilammino)pirimidin-4-ilammino)-2,2-dimetil-3-osso-2H-pirido [3,2-b][1,4]ossazin-4(3H)-il)metil fosfato sale disodico (Composto I) che contiene un carico percentuale aumentato di Composto I. Le formulazioni sono utili per trattare una varietà di malattie incluse, ma non limitate a, linfoma, porpora trombocitopenica immune (idiopatica) (PTI) e artrite reumatoide (RA).

### **STATO DELL'ARTE DELL'INVENZIONE**

Nella fabbricazione di formulazioni farmaceutiche, può essere desiderabile somministrare il farmaco usando il minor numero possibile di compresse. Pertanto, può essere desiderabile che un paziente assuma la dose richiesta di un farmaco in una singola compressa anziché in più di una compressa, o in due compresse anziché in più di due compresse. Di conseguenza, può essere desiderabile che una

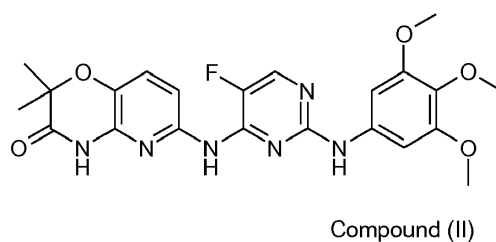
formulazione farmaceutica contenga un carico percentuale aumentato del principio attivo. Tuttavia, è noto che l'aumento del carico percentuale di principio attivo può portare a una formulazione farmaceutica che presenta dissoluzione insoddisfacente e/o variabile o a una formulazione che presenta biodisponibilità insoddisfacente e/o variabile. Tali formulazioni possono essere inadatte all'uso da parte di pazienti.

Composto I (di seguito) è divulgato nella domanda di brevetto internazionale WO2006/078846.



*"Composto" = Composto*

Composto I è un profarmaco di Composto II (di seguito). Composto II è divulgato nella domanda di brevetto internazionale WO2005/016893.



*"Composto" = Composto*

Formulazioni farmaceutiche idroliticamente stabili di Composto I che includono un agente sequestrante di acqua e che sono preparate

mediante un processo di granulazione a umido sono divulgate nella domanda di brevetto internazionale WO2009/061909.

Javaid et al (J. Pharm. Sci. 61 (9) 1972 pagg. 1370-1373) hanno studiato l'effetto di varie classi di agenti tamponanti sulla dissoluzione di aspirina da formulazioni di compresse.

WO 2009/029682 divulga metodi di aumento dei livelli piastrinici in un paziente avente o a rischio di trombocitopenia immune comprendenti co-somministrazione di un inibitore di chinasi Syk e un agonista del recettore della trombopoietina, e metodi di trattamento di trombocitopenia comprendenti co-somministrazione di un inibitore di chinasi Syk e un agonista del recettore della trombopoietina a un paziente che ne ha bisogno, nonché composizioni farmaceutiche per uso in questi metodi.

Composto I è attualmente in studi clinici per il trattamento di una varietà di malattie come linfoma, PTI e AR. Il dosaggio è attualmente eseguito con compresse somministrate per via orale con una potenza di compressa di 50 mg. Queste compresse presentano una dissoluzione soddisfacente a pH basso. Tuttavia, queste compresse contengono un carico percentuale relativamente basso (12,5% p/p) di Composto I.

Compresse con una potenza di compressa di 100 mg contengono un carico percentuale aumentato di Composto I. Tuttavia, queste compresse possono presentare dissoluzione insoddisfacente e/o variabile a pH basso. Inoltre, queste compresse possono

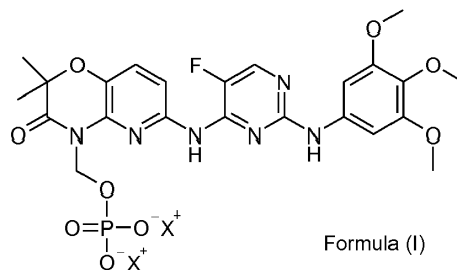
presentare biodisponibilità insoddisfacente e/o variabile del principio attivo.

È desiderabile, pertanto, produrre nuove formulazioni farmaceutiche di Composto I che superino almeno in parte i problemi di cui sopra.

### **DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE**

Questa invenzione è generalmente volta a formulazioni di composti che contengono più del 15% p/p del composto di formula (I), in particolare a formulazioni che contengono un carico percentuale aumentato di principio attivo e presentano una dissoluzione soddisfacente a pH basso.

Il composto di formula (I) (nota di seguito come “Formula (I)”) è mostrato di seguito:

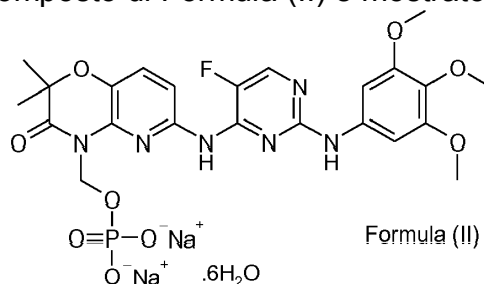


in cui ciascun X<sup>+</sup> rappresenta un catione monovalente, per esempio un catione metallico monovalente, quale un catione sodio (Na<sup>+</sup>), un catione potassio (K<sup>+</sup>) o un catione litio (Li<sup>+</sup>); o in cui X<sup>+</sup> e X<sup>+</sup> sono presi insieme per rappresentare un catione bivalente X<sup>2+</sup>, per esempio un catione metallico bivalente, quale un catione magnesio (Mg<sup>2+</sup>), un catione calcio (Ca<sup>2+</sup>) o un catione bario (Ba<sup>2+</sup>);

e/o loro idrati (come l'esaidrato).

Per esempio, Formula (I) può essere sotto forma di Composto (I) di cui sopra.

In un altro esempio particolare, Formula (I) può essere sotto forma esaidrata di Composto (I) (forma che è nota di seguito come "Formula (II)"). Il composto di Formula (II) è mostrato di seguito.



Pertanto, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica comprendente più del 15% p/p del composto di Formula (I) e/o un suo idrato, e almeno il 5% p/p di uno o più agenti effervescenti, comprendenti inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili. La portata dell'invenzione è definita dalle rivendicazioni.

In un ulteriore aspetto, l'effervescente è idrogenocarbonato di sodio che consente la fabbricazione di compresse con un carico percentuale aumentato di Formula (I) e/o una dissoluzione soddisfacente a pH basso.

In un ancora ulteriore aspetto, l'effervescente è idrogenocarbonato di potassio che consente la fabbricazione di compresse con un carico percentuale aumentato di Formula (I) e/o una dissoluzione soddisfacente a pH basso.

In un ancora ulteriore aspetto, l'effervescente è carbonato di magnesio che consente la fabbricazione di compresse con un carico

percentuale aumentato di Formula (I) e/o una dissoluzione soddisfacente a pH basso.

In un ancora ulteriore aspetto, l'effervescente è carbonato di sodio consentendo la fabbricazione di compresse con un carico percentuale aumentato di Formula (I) e/o una dissoluzione soddisfacente a pH basso.

In un ancora ulteriore aspetto, l'effervescente è carbonato di calcio che consente la fabbricazione di compresse con un carico percentuale aumentato di Formula (I) e/o una dissoluzione soddisfacente a pH basso.

In un ancora ulteriore aspetto, l'effervescente è carbonato di potassio che consente la fabbricazione di compresse con un carico percentuale aumentato di Formula (I) e/o una dissoluzione soddisfacente a pH basso.

In un altro aspetto dell'invenzione, viene fornita una composizione farmaceutica in forma farmaceutica unitaria comprendente una quantità maggiore o uguale a 60 mg di Formula (I) e/o suo idrato (per esempio 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg o 200 mg), almeno il 5% p/p di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili, a condizione che la composizione comprenda più del 15% p/p della Formula (I). Per evitare dubbi, ciascuno dei numeri interi precedenti rappresenta un aspetto separato e indipendente

dell'invenzione.

In un altro aspetto dell'invenzione, una forma farmaceutica unitaria della composizione farmaceutica comprende tra circa 60 mg e circa 300 mg di Formula (I) e/o suo idrato.

In un altro aspetto dell'invenzione, una forma farmaceutica unitaria della composizione farmaceutica comprende tra circa 60 mg e circa 250 mg di Formula (I) e/o suo idrato.

In un ancora ulteriore aspetto, una forma farmaceutica unitaria della composizione farmaceutica comprende tra circa 100 mg e circa 200 mg di Formula (I) e/o suo idrato.

In un ancora ulteriore aspetto, una forma farmaceutica unitaria della composizione farmaceutica comprende tra circa 125 mg e circa 190 mg di Formula (I) e/o suo idrato.

In un aspetto specifico dell'invenzione, una forma farmaceutica unitaria della composizione farmaceutica comprende 63 mg  $\pm$ 3 mg di Formula (I) e/o suo idrato.

In un aspetto specifico dell'invenzione, una forma farmaceutica unitaria della composizione farmaceutica comprende 126 mg  $\pm$ 13 mg di Formula (I) e/o suo idrato.

In un ulteriore aspetto specifico dell'invenzione, una forma farmaceutica unitaria della composizione farmaceutica comprende 190 mg  $\pm$ 19 mg di Formula (I) e/o suo idrato.

In un altro aspetto dell'invenzione, la composizione farmaceutica comprende tra più del 15% p/p e circa il 60% p/p di

Formula (I) e/o suo idrato.

In un ulteriore aspetto, la composizione farmaceutica comprende tra circa il 20% p/p e circa il 50% p/p di Formula (I) e/o suo idrato.

In un ancora ulteriore aspetto, la composizione farmaceutica comprende tra circa il 25% p/p e circa il 40% p/p di Formula (I) e/o suo idrato.

In un altro aspetto dell'invenzione, la composizione farmaceutica comprende una quantità maggiore o uguale al 25% p/p di Formula (I) e/o suo idrato.

In un aspetto specifico dell'invenzione, la composizione farmaceutica comprende 25%  $\pm$ 2,5% p/p di Formula (I) e/o suo idrato.

In un ulteriore aspetto specifico dell'invenzione, la composizione farmaceutica comprende 38%  $\pm$ 3,8% di Formula (I) e/o suo idrato.

In un ancora ulteriore aspetto dell'invenzione, la composizione farmaceutica comprende almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 30% p/p di uno o più agenti effervescenti.

In un ancora ulteriore aspetto dell'invenzione, la composizione farmaceutica comprende almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 25% p/p di uno o più agenti effervescenti.

In un ulteriore aspetto, la composizione farmaceutica comprende almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 20% p/p di uno o più agenti effervescenti.

In un ancora ulteriore aspetto, la composizione farmaceutica comprende almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 15% p/p di uno o più agenti effervescenti.

In un ancora ulteriore aspetto, la composizione farmaceutica comprende almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 10% p/p di uno o più agenti effervescenti.

La composizione farmaceutica comprende più del 5% p/p di uno o più agenti effervescenti, per esempio tra il 5% e circa il 50%, per esempio tra il 5% e circa il 40%, per esempio tra il 5% e circa il 30%, per esempio tra il 5% e circa il 25%, per esempio tra il 5% e circa il 20%, per esempio tra il 5% e circa il 15%, per esempio tra il 5% e circa il 10%. Per evitare dubbi, ciascuno degli esempi precedenti rappresenta un aspetto separato e indipendente dell'invenzione.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una composizione farmaceutica comprendente più del 15% p/p di Formula (I) e/o suo idrato, almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 25% p/p di uno o più agenti effervescenti; e uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una composizione farmaceutica comprendente più del 15% p/p di Formula (I) e/o suo idrato, almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 20% p/p di uno o più agenti effervescenti; e uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una

composizione farmaceutica comprendente più del 15% p/p di Formula (I) e/o suo idrato, almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 15% p/p di uno o più agenti effervescenti; e uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una composizione farmaceutica comprendente più del 15% p/p di Formula (I) e/o suo idrato, almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 10% p/p di uno o più agenti effervescenti; e uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una forma farmaceutica unitaria comprendente una quantità maggiore o uguale a 60 mg di Formula (I) e/o suo idrato e una quantità inferiore o uguale a 110 mg di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili, a condizione che la composizione comprenda più del 15% p/p della Formula (I) e almeno il 5% p/p dell'uno o più agenti effervescenti.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una forma farmaceutica unitaria comprendente una quantità maggiore o uguale a 60 mg di Formula (I) e/o suo idrato e una quantità inferiore o uguale a 75 mg di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili, a condizione che la composizione comprenda più del 15% p/p della Formula (I) e almeno il 5% p/p dell'uno o più agenti effervescenti.

In un ancora ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una

forma farmaceutica unitaria comprendente una quantità maggiore o uguale a 125 mg di Formula (I) e/o suo idrato e una quantità inferiore o uguale a 110 mg di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili, a condizione che la composizione comprenda più del 15% p/p della Formula (I) e almeno il 5% p/p dell'uno o più agenti effervescenti.

In un ancora ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una forma farmaceutica unitaria comprendente una quantità maggiore o uguale a 125 mg di Formula (I) e/o suo idrato e una quantità inferiore o uguale a 75 mg di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili, a condizione che la composizione comprenda più del 15% p/p della Formula (I) e almeno il 5% p/p dell'uno o più agenti effervescenti.

In un ancora ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una forma farmaceutica unitaria comprendente una quantità maggiore o uguale a 190 mg di Formula (I) e/o suo idrato e una quantità inferiore o uguale a 110 mg di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili, a condizione che la composizione comprenda più del 15% p/p della Formula (I) e almeno il 5% p/p dell'uno o più agenti effervescenti.

In un ancora ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una forma farmaceutica unitaria comprendente una quantità maggiore o uguale a 190 mg di Formula (I) e/o suo idrato e una quantità inferiore o uguale a 75 mg di uno o più agenti effervescenti; e comprendente

inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili, a condizione che la composizione comprenda più del 15% p/p della Formula (I) e almeno il 5% p/p dell'uno o più agenti effervescenti.

In un ancora ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una forma farmaceutica unitaria comprendente una quantità maggiore o uguale a 225 mg di Formula (I) e/o suo idrato e una quantità inferiore o uguale a 150 mg di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili, a condizione che la composizione comprenda più del 15% p/p della Formula (I) e almeno il 5% p/p dell'uno o più agenti effervescenti.

In un ancora ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una forma farmaceutica unitaria comprendente una quantità maggiore o uguale a 225 mg di Formula (I) e/o suo idrato e una quantità inferiore o uguale a 110 mg di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili, a condizione che la composizione comprenda più del 15% p/p della Formula (I) e almeno il 5% p/p dell'uno o più agenti effervescenti.

In un'ancora ulteriore forma di realizzazione dell'invenzione, la composizione farmaceutica e/o forma farmaceutica unitaria non comprendono un ingrediente acidificante (per esempio non comprendono acido citrico). Per evitare dubbi, il termine "ingrediente acidificante" non include il composto di Formula (I) o il suo acido libero o suo idrato.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, ingredienti facoltativi che

possono essere aggiunti alla composizione farmaceutica includono uno o più dei seguenti:

a) cariche che, quando impiegate, variano tra per esempio tra circa il 35 e circa il 75 per cento in peso (per esempio tra circa il 50 e circa il 70 per cento in peso) della formulazione secca;

b) agenti leganti che, quando impiegati, variano per esempio tra circa il 2 e circa l'8 per cento in peso della formulazione secca;

c) lubrificanti che, quando impiegati, variano tra circa lo 0,25 e il 2,0 per cento in peso della formulazione secca;

d) disintegranti che, quando impiegati, variano tra circa lo 0,5 e il 10,0 per cento in peso (per esempio circa il 5 per cento in peso) della formulazione secca; e

e) agenti sequestranti di acqua che, quando impiegati, variano tra circa il 2 per cento in peso e il 40 per cento in peso della formulazione secca.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, la composizione farmaceutica comprende inoltre uno o più ingredienti aggiuntivi indipendentemente selezionati tra, per esempio

a) cariche come mannitolo (per esempio Pearlitol 50c, Pearlitol 120c o Pearlitol 160c) o cellulose microcristalline (per esempio MCC Avicel PH 102, Emcocel 90M, ecc.);

b) agenti leganti come Plasdone K29/32, Povidone, cellulose microcristalline o Kollidon K30;

c) lubrificanti come stearato di magnesio;

d) disintegranti come sodio amido glicolato, per esempio ExploTab o Glycolys LV;

e) agenti sequestranti di acqua come amido (ad esempio sodio amido glicolato), solfato di magnesio, cloruro di calcio, silice, caolino, cellulose microcristalline ecc.

In un altro aspetto dell'invenzione, viene fornita una compressa comprendente più del 15% p/p di Formula (I) e/o suo idrato e almeno il 5% p/p dell'uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili.

In un altro aspetto dell'invenzione, viene fornita una compressa comprendente una compressa superiore o uguale a 60 mg di Formula (I) e/o suo idrato (per esempio 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg o 200 mg) e almeno il 5% p/p dell'uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili, a condizione che la composizione comprenda più del 15% p/p della Formula (I). Per evitare dubbi, ciascuno dei numeri interi precedenti rappresenta un aspetto separato e indipendente dell'invenzione.

In un altro aspetto dell'invenzione, la compressa comprende tra circa 60 mg e circa 300 mg di Formula (I) e/o suo idrato.

In un altro aspetto dell'invenzione, la compressa comprende tra circa 60 mg e circa 250 mg di Formula (I) e/o suo idrato.

In un ancora ulteriore aspetto, la compressa comprende tra

circa 100 mg e circa 200 mg di Formula (I) e/o suo idrato.

In un ancora ulteriore aspetto, la compressa comprende tra circa 125 mg e circa 190 mg di Formula (I) e/o suo idrato.

In un aspetto specifico dell'invenzione, la compressa comprende 63 mg di  $\pm 3$  mg di Formula (I) e/o suo idrato.

In un aspetto specifico dell'invenzione, la compressa comprende 126 mg di  $\pm 13$  mg di Formula (I) e/o suo idrato.

In un ulteriore aspetto specifico dell'invenzione, la compressa comprende 190 mg di  $\pm 19$  mg di Formula (I) e/o suo idrato.

In un altro aspetto dell'invenzione, la compressa comprende tra il 15% p/p e circa il 60% p/p di Formula (I) e/o suo idrato.

In un ulteriore aspetto, la compressa comprende tra circa il 20% p/p e circa il 50% p/p di Formula (I) e/o suo idrato.

In un ancora ulteriore aspetto, la compressa comprende tra circa il 25% p/p e circa il 40% p/p di Formula (I) e/o suo idrato.

In un altro aspetto dell'invenzione, la compressa comprende una quantità maggiore o uguale al 25% p/p di Formula (I) e/o suo idrato.

In un aspetto specifico dell'invenzione, la compressa comprende 25%  $\pm 2,5\%$  p/p di Formula (I) e/o suo idrato.

In un ulteriore aspetto specifico dell'invenzione, la compressa comprende 38%  $\pm 3,8\%$  di Formula (I) e/o suo idrato.

In un ancora ulteriore aspetto dell'invenzione, la compressa comprende almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 30% p/p di uno o più agenti effervescenti.

In un ulteriore aspetto, la compressa comprende almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 20% p/p di uno o più agenti effervescenti.

In un ancora ulteriore aspetto, la compressa comprende almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 15% p/p di uno o più agenti effervescenti.

In un ancora ulteriore aspetto, la compressa comprende almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 10% p/p di uno o più agenti effervescenti.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, la compressa comprende una quantità inferiore o uguale a 75 mg di uno o più agenti effervescenti, a condizione che la compressa comprenda almeno il 5% p/p dell'uno o più agenti effervescenti.

La compressa comprende una quantità maggiore o uguale al 5% p/p di uno o più agenti effervescenti, per esempio tra il 5% e circa il 50%, per esempio tra il 5% e circa il 40%, per esempio tra il 5% e circa il 30%, per esempio tra il 5% e circa il 25%, per esempio tra il 5% e circa il 20%, per esempio tra il 5% e circa il 15%, per esempio tra il 5% e circa il 10%. Per evitare dubbi, ciascuno degli esempi precedenti rappresenta un aspetto separato e indipendente dell'invenzione.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una compressa comprendente più del 15% p/p di Formula (I) e/o suo idrato, almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 25% p/p di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti

farmaceuticamente accettabili.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una compressa comprendente più del 15% p/p di Formula (I) e/o suo idrato, almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 20% p/p di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una compressa comprendente più del 15% p/p di Formula (I) e/o suo idrato, almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 15% p/p di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una compressa comprendente più del 15% p/p di Formula (I) e/o suo idrato, almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 10% p/p di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una compressa comprendente una quantità maggiore o uguale a 60 mg di Formula (I) e/o suo idrato e una quantità inferiore o uguale a 110 mg di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili, a condizione che la compressa comprenda più del 15% p/p della Formula (I) e almeno il 5% p/p dell'uno o più agenti effervescenti.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una

compressa comprendente una quantità maggiore o uguale a 60 mg di Formula (I) e/o suo idrato e una quantità inferiore o uguale a 75 mg di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili, a condizione che la compressa comprenda più del 15% p/p della Formula (I) e almeno il 5% p/p dell'uno o più agenti effervescenti.

In un ancora ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una compressa comprendente una quantità maggiore o uguale a 125 mg di Formula (I) e/o suo idrato e una quantità inferiore o uguale a 110 mg di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili, a condizione che la compressa comprenda più del 15% p/p della Formula (I) e almeno il 5% p/p dell'uno o più agenti effervescenti.

In un ancora ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una compressa comprendente una quantità maggiore o uguale a 125 mg di Formula (I) e/o suo idrato e una quantità inferiore o uguale a 75 mg di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili, a condizione che la compressa comprenda più del 15% p/p della Formula (I) e almeno il 5% p/p dell'uno o più agenti effervescenti.

In un ancora ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una compressa comprendente una quantità maggiore o uguale a 190 mg di Formula (I) e/o suo idrato e una quantità inferiore o uguale a 110 mg di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più

ingredienti farmaceuticamente accettabili, a condizione che la compressa comprenda più del 15% p/p della Formula (I) e almeno il 5% p/p dell'uno o più agenti effervescenti.

In un ancora ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una compressa comprendente una quantità maggiore o uguale a 190 mg di Formula (I) e/o suo idrato e una quantità inferiore o uguale a 75 mg di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili, a condizione che la compressa comprenda più del 15% p/p della Formula (I) e almeno il 5% p/p dell'uno o più agenti effervescenti.

In un ancora ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una compressa comprendente una quantità maggiore o uguale a 225 mg di Formula (I) e/o suo idrato e una quantità inferiore o uguale a 150 mg di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili, a condizione che la compressa comprenda più del 15% p/p della Formula (I) e almeno il 5% p/p dell'uno o più agenti effervescenti.

In un ancora ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una compressa comprendente una quantità maggiore o uguale a 225 mg di Formula (I) e/o suo idrato e una quantità inferiore o uguale a 110 mg di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili, a condizione che la compressa comprenda più del 15% p/p della Formula (I) e almeno il 5% p/p dell'uno o più agenti effervescenti.

In un'ancora ulteriore forma di realizzazione dell'invenzione, la compressa non comprende un ingrediente acidificante (per esempio non comprende acido citrico). Per evitare dubbi, il termine "ingrediente acidificante" non include il composto di Formula (I) o il suo acido libero o un suo idrato.

Le composizioni farmaceutiche di questa invenzione possono essere somministrate in modo standard per la condizione patologica che si desidera trattare, per esempio mediante somministrazione orale.

Queste forme farmaceutiche includeranno solitamente uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili che possono essere selezionati, per esempio, da adiuvanti, trasportatori, leganti, lubrificanti, diluenti, agenti stabilizzanti, agenti tamponanti, agenti emulsionanti, agenti di regolazione della viscosità, tensioattivi, conservanti, aromatizzanti o coloranti. Si comprenderà che un singolo eccipiente può essere multifunzionale. Esempi di eccipienti farmaceuticamente accettabili sono descritti nell'Handbook of Pharmaceutical Excipients (quinta edizione, 2005, a cura di Ray C. Rowe, Paul J. Sheskey e Sian C. Owen, pubblicato da American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press). I principi attivi della presente invenzione possono essere somministrati mediante somministrazione orale o parenterale (ad esempio, endovenosa, sottocutanea, intramuscolare o intrarticolare) usando forme farmaceutiche sistemiche convenzionali, come compresse, capsule, pillole, polveri, soluzioni o sospensioni acquose o oleose, emulsioni e soluzioni o sospensioni acquose o

oleose iniettabili sterili. I principi attivi possono anche essere erogati al polmone e/o alle vie respiratorie tramite somministrazione orale sotto forma di una soluzione, sospensione, aerosol o formulazione in polvere secca. Come sarà compreso dai tecnici del ramo, il metodo più appropriato per somministrare i principi attivi dipende da una serie di fattori.

Si comprenderà che la dose terapeutica di ciascun principio attivo somministrato secondo la presente invenzione varierà a seconda del particolare principio attivo impiegato, della modalità con cui il principio attivo deve essere somministrato, e della condizione o del disturbo da trattare.

Tamponi, cosolventi farmaceuticamente accettabili come polietilenglicole, polipropilene glicole, glicerolo o etanolo o agenti complessanti come idrossi-propil  $\beta$ -ciclodestrina possono essere usati per contribuire alla formulazione.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, ingredienti facoltativi che possono essere aggiunti alle composizioni divulgate nel presente documento includono uno o più dei seguenti:

- a) cariche che, quando impiegate, variano tra per esempio tra circa il 35 e circa il 75 per cento in peso (per esempio tra circa il 50 e circa il 70 per cento in peso) della formulazione secca;
- b) agenti leganti che, quando impiegati, variano per esempio tra circa il 2 e circa l'8 per cento in peso della formulazione secca;
- c) lubrificanti che, quando impiegati, variano tra circa lo 0,25

e il 2,0 percento in peso della formulazione secca;

d) disintegranti che, quando impiegati, variano tra circa lo 0,5 e il 10,0 percento in peso (per esempio circa il 5 percento in peso) della formulazione secca; e

a) agenti sequestranti di acqua che, quando impiegati, variano tra circa il 2 percento in peso e il 40 percento in peso della formulazione secca;

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, la compressa comprende inoltre uno o più ingredienti aggiuntivi indipendentemente selezionati tra, per esempio:

a) cariche come mannitolo (per esempio Pearlitol 50c, Pearlitol 120c o Pearlitol 160c) o cellulose microcristalline (per esempio MCC Avicel PH 102, Emcocel 90M, ecc.);

b) agenti leganti come Plasdone K29/32, Povidone, cellulose microcristalline o Kollidon K30;

c) lubrificanti come stearato di magnesio;

d) disintegranti come sodio amido glicolato, per esempio ExploTab o Glycolys LV;

a) agenti sequestranti di acqua come amido (ad esempio sodio amido glicolato), cloruro di calcio, silice, caolino, cellulose microcristalline ecc.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, la composizione farmaceutica o forma farmaceutica unitaria comprende il composto di Formula (I) e/o suo idrato, uno o più agenti effervescenti e una carica

(come mannitolo). In un ulteriore aspetto dell'invenzione, la composizione farmaceutica o forma farmaceutica unitaria comprende il composto di Formula (I) e/o suo idrato, uno o più agenti effervescenti, una carica (come mannitolo) e un agente legante (come Povidone). In un ulteriore aspetto dell'invenzione, la composizione farmaceutica o forma farmaceutica unitaria comprende il composto di Formula (I) e/o suo idrato, uno o più agenti effervescenti, una carica (come mannitolo), un agente legante (come Povidone) e un disintegrante (come sodio amido glicolato). In un altro aspetto, la composizione farmaceutica o forma farmaceutica unitaria comprende il composto di Formula (II), uno o più agenti effervescenti, una carica (come mannitolo), un agente legante (come Povidone), un disintegrante (come sodio amido glicolato) e un lubrificante (come stearato di magnesio).

In un ancora ulteriore aspetto dell'invenzione, la composizione farmaceutica comprende i seguenti componenti in peso:

<u>Composizione 1 (mg)</u>	<u>Composizione 2 (mg)</u>	<u>Composizione 3 (mg)</u>			
Formula (II)	126	Formula (II)	190	Formula (II)	63
Mannitolo	249	Mannitolo	185	Mannitolo	62
Idrogenocarbonato di sodio	75	Idrogenocarbonato di sodio	75	Idrogenocarbonato di sodio	25
Sodio amido glicolato	25	Sodio amido glicolato	25	Sodio amido glicolato	8
Povidone	15	Povidone	15	Povidone	5

Stearato di	10	Stearato di	10	Stearato di	3
magnesio		magnesio		magnesio	

In un ancora ulteriore aspetto dell'invenzione, la composizione farmaceutica comprende i seguenti componenti (% p/p):

<u>Composizione 1 (% p/p)</u>		<u>Composizione 2 e 3 (% p/p)</u>	
Formula (II)	25	Formula (II)	38
Mannitolo	50	Mannitolo	37
Idrogenocarbonato di sodio	15	Idrogenocarbonato di sodio	15
Sodio amido glicolato	5	Sodio amido glicolato	5
Povidone	3	Povidone	3
Stearato di magnesio	2	Stearato di magnesio	2

In un ancora ulteriore aspetto, l'invenzione comprende una compressa formata dalla pressatura della Composizione 1 e/o della Composizione 2 in forma di compressa. In un ancora ulteriore aspetto, l'invenzione comprende una compressa formata dalla pressatura della Composizione 3 in forma di compressa.

Nel presente documento è altresì divulgato un processo per la preparazione di una composizione farmaceutica, come definito in precedenza, il quale processo comprende portare nella Formula (I) di associazione e/o suo idrato un adiuvante, diluenti o trasportatore farmaceuticamente accettabili.

Nel presente documento è altresì divulgato un processo per la preparazione di una composizione farmaceutica, processo che comprende miscelare Formula (I) e/o suo idrato con uno o più agenti

effervescenti facoltativamente in presenza di uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili (Fase A). La fase A può essere eseguita in presenza di una o più cariche (come mannitolo) e facoltativamente in presenza di uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili. La fase A può essere eseguita in presenza di una o più cariche (come mannitolo) e facoltativamente in presenza di uno o più agenti leganti e/o di uno o più disintegranti.

Nel presente documento è altresì divulgato un ulteriore processo per la preparazione di una composizione farmaceutica come definito sopra, processo che comprende aggiungere acqua purificata e/o soluzione legante nella miscela di polvere dalla Fase A di cui sopra e miscelare per formare granuli ingranditi e farli passare facoltativamente attraverso un setaccio di filtrazione per rompere agglomerati di grandi dimensioni (Fase B). Tra circa il 10% e il 45% in peso di acqua purificata può essere aggiunto nella miscela di polvere.

Nel presente documento è altresì divulgato un ulteriore processo per la preparazione di una composizione farmaceutica, processo che comprende essiccare i granuli ingranditi prodotti nella Fase B di cui sopra fino a ottenere una LOD inferiore al 10% (ad esempio inferiore al 5%), per fornire granuli essiccati (Fase C).

In un aspetto dell'invenzione, viene fornito un processo per la preparazione di una composizione farmaceutica, il quale processo (processo di granulazione a umido) comprende:

- a) miscelare Formula (I) e/o suo idrato con uno o più agenti

effervescenti, una o più cariche (come ad esempio mannitolo) e facoltativamente in presenza di uno o più agenti leganti e/o uno o più disintegranti e/o uno o più altri eccipienti;

b) aggiungere tra circa il 10% e il 45% in peso di acqua purificata e/o soluzione legante nella miscela di polvere di a) di cui sopra e miscelare per formare granuli ingranditi e farli passare facoltativamente attraverso un setaccio di filtrazione per rompere agglomerati di grandi dimensioni; e

c) essiccare i granuli ingranditi prodotti in b) di cui sopra fino al raggiungimento di una LOD inferiore al 10% (ad esempio inferiore al 5%), per fornire granuli essiccati.

I granuli essiccati preparati nei metodi di cui sopra sono tipicamente tra circa 25  $\mu\text{m}$  e circa 2000  $\mu\text{m}$  di diametro.

In un altro dei suoi aspetti del metodo, questa invenzione comprende inoltre macinare i granuli essiccati. In un aspetto, i granuli essiccati sono macinati in modo che circa il 90 per cento in peso abbia una dimensione particellare tra circa 25  $\mu\text{m}$  e circa 2000  $\mu\text{m}$  di diametro.

In ancora un altro aspetto, i granuli essiccati macinati sono miscelati con un lubrificante fino all'omogeneità, e poi la composizione farmaceutica risultante viene compressa. Lubrificanti adatti includono acido stearico (ad esempio stearato di magnesio), silice colloidale e talco.

In un aspetto alternativo dell'invenzione, il lubrificante (come stearato di magnesio) può essere aggiunto ai granuli secchi prima della

macinazione, e poi la composizione farmaceutica risultante viene macinata e quindi compressa.

In un altro aspetto, questa invenzione fornisce una formulazione di granulazione a umido comprendente più del 15% p/p di Formula (I) e/o suo idrato e almeno il 5% p/p di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili.

In un altro aspetto dell'invenzione, la formulazione di granulazione a umido comprende tra il 15% p/p e circa il 60% p/p di Formula (I) e/o suo idrato.

In un ulteriore aspetto, la formulazione di granulazione a umido comprende tra circa il 20% p/p e circa il 50% p/p di Formula (I) e/o suo idrato.

In un ancora ulteriore aspetto, la formulazione di granulazione a umido comprende tra circa il 25% p/p e circa il 40% p/p di Formula (I) e/o suo idrato.

In un altro aspetto dell'invenzione, la formulazione di granulazione a umido comprende una quantità maggiore o uguale al 25% p/p di Formula (I) e/o suo idrato.

In un aspetto specifico dell'invenzione, la formulazione di granulazione a umido contiene il 25%  $\pm 2,5\%$  p/p di Formula (I) e/o suo idrato.

In un ulteriore aspetto specifico dell'invenzione, la formulazione di granulazione a umido contiene il 38% del  $\pm 3,8\%$  di Formula (I) e/o

suo idrato.

In un ancora ulteriore aspetto dell'invenzione, la formulazione di granulazione a umido comprende tra almeno il 5% p/p e il 30% p/p di uno o più agenti effervescenti.

In un ulteriore aspetto, la formulazione di granulazione a umido comprende almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 25% p/p di uno o più agenti effervescenti.

In un ulteriore aspetto, la formulazione di granulazione a umido comprende almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 20% p/p di uno o più agenti effervescenti.

In un ancora ulteriore aspetto, la formulazione di granulazione a umido comprende almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 15% p/p di uno o più agenti effervescenti.

In un ancora ulteriore aspetto, la formulazione di granulazione a umido comprende almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 10% p/p di uno o più agenti effervescenti.

In un ancora ulteriore aspetto, la formulazione di granulazione a umido comprende una quantità maggiore o uguale al 5% p/p di uno o più agenti effervescenti, per esempio tra il 5% e circa il 50%, per esempio tra il 5% e circa il 40%, per esempio tra il 5% e circa il 30%, per esempio tra il 5% e circa il 25%, per esempio tra il 5% e circa il 20%, per esempio tra il 5% e circa il 15%, per esempio tra 5% e circa 10%. Per evitare dubbi, ciascuno degli esempi precedenti rappresenta un aspetto separato e indipendente dell'invenzione.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una formulazione di granulazione a umido comprendente più del 15% p/p di Formula (I) e/o suo idrato, almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 25% p/p di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una formulazione di granulazione a umido comprendente più del 15% p/p di Formula (I) e/o suo idrato, almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 20% p/p di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una formulazione di granulazione a umido comprendente più del 15% p/p di Formula (I) e/o suo idrato, almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 15% p/p di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una formulazione di granulazione a umido comprendente più del 15% p/p di Formula (I) e/o suo idrato, almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 10% p/p di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili.

In un altro aspetto dell'invenzione, la formulazione di granulazione a umido comprende Formula (I) e/o suo idrato, acqua, uno o più agenti effervescenti, una o più cariche, uno o più agenti leganti e uno o più disintegranti.

In un'ancora ulteriore forma di realizzazione dell'invenzione, la formulazione di granulazione a umido non comprende un ingrediente acidificante (per esempio non comprende acido citrico). Per evitare dubbi, il termine "ingrediente acidificante" non include il composto di Formula (I) o il suo acido libero o un suo idrato.

In un altro aspetto, questa invenzione fornisce una compressa formata comprimendo la formulazione di granulazione a umido.

Nel presente documento è altresì divulgato un ulteriore processo per la preparazione di una composizione farmaceutica come definito sopra, il quale processo comprende far passare la miscela della Fase A di cui sopra attraverso un compattatore per produrre granuli secchi (Fase D).

Nel presente documento è altresì divulgato un processo per la fabbricazione di una composizione farmaceutica, il quale processo (processo di compattazione a rulli) comprende:

(a) miscelare Formula (I) e/o suo idrato con uno o più agenti effervescenti, una o più cariche (come ad esempio mannitolo) e facoltativamente in presenza di uno o più agenti leganti e/o uno o più disintegranti e/o uno o più altri eccipienti;

(b) far passare la miscela di (a) di cui sopra attraverso un compattatore per produrre granuli secchi.

I granuli essiccati preparati nei metodi di cui sopra sono tipicamente tra circa 25  $\mu\text{m}$  e circa 2000  $\mu\text{m}$  di diametro.

In un altro dei suoi aspetti del metodo, questa invenzione

comprende inoltre macinare i granuli essiccati. In un aspetto, i granuli essiccati sono macinati in modo che circa il 90 per cento in peso abbia una dimensione particellare tra circa 25  $\mu\text{m}$  e circa 2000  $\mu\text{m}$  di diametro.

In un altro aspetto, un lubrificante viene aggiunto alla miscela di (a) di cui sopra prima di farla passare attraverso un compattatore. Lubrificanti adatti includono acido stearico (ad esempio stearato di magnesio), silice colloidale e talco.

In ancora un altro aspetto, la composizione farmaceutica risultante viene compressa. In un aspetto alternativo dell'invenzione, il lubrificante (come stearato di magnesio) può essere aggiunto ai granuli secchi prima della macinazione, e poi la composizione farmaceutica risultante viene macinata e quindi compressa.

In un altro aspetto, questa invenzione fornisce una formulazione di compattazione a rulli comprendente più del 15% p/p di Formula (I) e/o suo idrato e almeno il 5% p/p di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili.

In un altro aspetto dell'invenzione, la formulazione di compattazione a rulli comprende tra il 15% p/p e circa il 60% p/p di Formula (I) e/o suo idrato.

In un ulteriore aspetto, la formulazione di compattazione a rulli comprende tra circa il 20% p/p e circa il 50% p/p di Formula (I) e/o suo idrato.

In un ancora ulteriore aspetto, la formulazione di compattazione

a rulli comprende tra circa il 25% p/p e circa il 40% p/p di Formula (I) e/o suo idrato.

In un altro aspetto dell'invenzione, la formulazione di compattazione a rulli comprende una quantità maggiore o uguale al 25% p/p di Formula (I) e/o suo idrato.

In un aspetto specifico dell'invenzione, la formulazione di compattazione a rulli contiene il 25%  $\pm 2,5\%$  p/p di Formula (I) e/o suo idrato.

In un ulteriore aspetto specifico dell'invenzione, la formulazione di compattazione a rulli contiene il 38% del  $\pm 3,8\%$  di Formula (I) e/o suo idrato.

In un ancora ulteriore aspetto dell'invenzione, la formulazione di compattazione a rulli comprende almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 30% p/p di uno o più agenti effervescenti.

In un ulteriore aspetto, la formulazione di compattazione a rulli comprende almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 20% p/p di uno o più agenti effervescenti.

In un ancora ulteriore aspetto, la formulazione di compattazione a rulli comprende almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 15% p/p di uno o più agenti effervescenti.

In un ancora ulteriore aspetto, la formulazione di compattazione a rulli comprende almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 10% p/p di uno o più agenti effervescenti.

La formulazione di compattazione a rulli comprende una

quantità maggiore o uguale al 5% p/p di uno o più agenti effervescenti, per esempio tra il 5% e circa il 50%, per esempio tra il 5% e circa il 40%, per esempio tra il 5% e circa il 30%, per esempio tra il 5% e circa il 25%, per esempio tra il 5% e circa il 20%, per esempio tra il 5% e circa il 15%, per esempio tra il 5% e circa il 10%. Per evitare dubbi, ciascuno degli esempi precedenti rappresenta un aspetto separato e indipendente dell'invenzione.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una formulazione di compattazione a rulli comprendente più del 15% p/p di Formula (I) e/o suo idrato, almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 25% p/p di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una formulazione di compattazione a rulli comprendente più del 15% p/p di Formula (I) e/o suo idrato, almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 20% p/p di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una formulazione di compattazione a rulli comprendente più del 15% p/p di Formula (I) e/o suo idrato, almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 15% p/p di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una formulazione di compattazione a rulli comprendente più del 15% p/p di

Formula (I) e/o suo idrato, almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 10% p/p di un effervescente; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili.

In un altro aspetto dell'invenzione, la formulazione di compattazione a rulli comprende Formula (I) e/o suo idrato, uno o più agenti effervescenti, una o più cariche, uno o più agenti leganti, uno o più lubrificanti e uno o più disintegranti.

In un'ancora ulteriore forma di realizzazione dell'invenzione, la formulazione di compattazione a rulli non comprende un ingrediente acidificante (per esempio non comprende acido citrico). Per evitare dubbi, il termine "ingrediente acidificante" non include il composto di Formula (I) o il suo acido libero o un suo idrato.

In un altro aspetto, questa invenzione fornisce una compressa formata comprimendo la formulazione di compattazione a rulli.

Nel presente documento è altresì divulgato un processo per la fabbricazione di una composizione farmaceutica, il quale processo (processo di compressione diretta) comprende:

(a) miscelare Formula (I) e/o suo idrato con uno o più agenti effervescenti, una o più cariche (come ad esempio mannitolo) e facoltativamente in presenza di uno o più agenti leganti e/o uno o più disintegranti e/o uno o più lubrificanti e/o uno o più altri eccipienti;

(b) comprimere la miscela di (a) di cui sopra.

In un altro aspetto dell'invenzione, la formulazione di compressione diretta comprende Formula (I) e/o suo idrato, uno o più

agenti effervescenti, una o più cariche, uno o più agenti leganti, uno o più lubrificanti e uno o più disintegranti.

In un altro aspetto, questa invenzione fornisce una compressa formata direttamente comprimendo la miscela di (a) di cui sopra.

In un altro aspetto, questa invenzione fornisce una formulazione di compressione diretta comprendente più del 15% p/p di Formula (I) e/o suo idrato e almeno il 5% p/p di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili.

In un altro aspetto dell'invenzione, la formulazione di compressione diretta comprende tra il 15% p/p e circa il 60% p/p di Formula (I) e/o suo idrato.

In un ulteriore aspetto, la formulazione di compressione diretta comprende tra circa il 20% p/p e circa il 50% p/p di Formula (I) e/o suo idrato.

In un ancora ulteriore aspetto, la formulazione di compressione diretta comprende tra circa il 25% p/p e circa il 40% p/p di Formula (I) e/o suo idrato.

In un altro aspetto dell'invenzione, la formulazione di compressione diretta comprende una quantità maggiore o uguale al 25% p/p di Formula (I) e/o suo idrato.

In un aspetto specifico dell'invenzione, la formulazione di compressione diretta contiene il 25%  $\pm$ 2,5% p/p di Formula (I) e/o suo idrato.

In un ulteriore aspetto specifico dell'invenzione, la formulazione di compressione diretta contiene il 38% del  $\pm 3,8\%$  di Formula (I) e/o suo idrato.

In un ancora ulteriore aspetto dell'invenzione, la formulazione di compressione diretta comprende almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 30% p/p di uno o più agenti effervescenti.

In un ulteriore aspetto, la formulazione di compressione diretta comprende almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 20% p/p di uno o più agenti effervescenti.

In un ancora ulteriore aspetto, la formulazione di compressione diretta comprende almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 15% p/p di uno o più agenti effervescenti.

In un ancora ulteriore aspetto, la formulazione di compressione diretta comprende almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 10% p/p di uno o più agenti effervescenti.

In un ancora ulteriore aspetto, la formulazione di compressione diretta comprende una quantità maggiore o uguale al 5% p/p di uno o più agenti effervescenti, per esempio tra il 5% e circa il 50%, per esempio tra il 5% e circa il 40%, per esempio tra il 5% e circa il 30%, per esempio tra il 5% e circa il 25%, per esempio tra il 5% e circa il 20%, per esempio tra il 5% e circa il 15%, per esempio tra 5% e circa 10%. Per evitare dubbi, ciascuno degli esempi precedenti rappresenta un aspetto separato e indipendente dell'invenzione.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una

formulazione di compressione diretta comprendente più del 15% p/p di Formula (I) e/o suo idrato, almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 25% p/p di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una formulazione di compressione diretta comprendente più del 15% p/p di Formula (I) e/o suo idrato, almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 20% p/p di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una formulazione di compressione diretta comprendente più del 15% p/p di Formula (I) e/o suo idrato, almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 15% p/p di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili.

In un ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornita una formulazione di compressione diretta comprendente più del 15% p/p di Formula (I) e/o suo idrato, almeno il 5% p/p e una quantità inferiore o uguale al 10% p/p di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili.

In un'ancora ulteriore forma di realizzazione dell'invenzione, la formulazione di compressione diretta non comprende un ingrediente acidificante (per esempio non comprende acido citrico). Per evitare dubbi, il termine "ingrediente acidificante" non include il composto di Formula (I) o il suo acido libero o un suo idrato.

La composizione farmaceutica e/o compressa e/o formulazione di granulazione a umido e/o formulazione di compattazione a rulli e/o formulazione di compressione diretta possono includere in aggiunta e facoltativamente un colorante, purché sia approvato e certificato dalla FDA. Per esempio, colori esemplificativi includono rosso allura, fucsina acida D, rosso naftalene B, arancio alimentare 8, eosina Y, flossina B, eritrosina, rosso naturale 4, carminio, ossido di ferro rosso, ossido di ferro giallo, ossido di ferro nero, ossido di titanio e simili.

Agenti dolcificanti possono anche essere aggiunti alla composizione farmaceutica e/o alla compressa e/o alla formulazione di granulazione a umido e/o alla formulazione di compattazione a rulli e/o alla formulazione di compressione diretta o al nucleo esterno della compressa per creare o aggiungere la dolcezza. Cariche e leganti saccaridici, per esempio mannitolo, lattosio e simili, possono aggiungersi a questo effetto. Per esempio, possono essere usati ciclamati, saccarina, aspartame, acesulfame K (Mukherjee (1997) Food Chem. Toxicol. 35:1177-1179), o simili (Rolls (1991) Am. J. Clin. Nutr. 53:872-878). Gli edulcoranti diversi dagli zuccheri hanno il vantaggio di ridurre il volume in massa della composizione farmaceutica e/o della compressa (compressa di nucleo e/o rivestimento) e/o della formulazione di granulazione a umido e/o della formulazione di compattazione a rulli e/o della formulazione di compressione diretta e non influenzare le proprietà fisiche della compressa.

Il tecnico del ramo comprenderà che l'incorporazione di uno o

più agenti effervescenti nella composizione farmaceutica può richiedere l'uso di un imballaggio appropriato. In un ulteriore aspetto dell'invenzione, viene fornito un imballaggio adatto per una composizione farmaceutica in cui la composizione farmaceutica comprende uno o più agenti effervescenti. Esempi di tale imballaggio includono imballaggio che fornisce protezione dall'umidità. Esempi di tale imballaggio includono per esempio imballaggio in PVC, imballaggio in PVC/PVDC, imballaggio in PVC/CTFE, imballaggio in OPA/alluminio/PVC, imballaggio in alluminio o imballaggio in blister di alluminio. Ulteriori esempi di tale imballaggio includono flaconi con o senza essiccanti.

I composti dell'invenzione possono essere usati per trattare o prevenire malattie autoimmuni e/o sintomi di tali malattie e ci si attende che siano utili come agente terapeutico e profilattico per malattie associate a una risposta immunitaria anomala (ad esempio malattie autoimmuni e malattie allergiche) e varie infezioni e cancro che sono necessari per l'attivazione di una risposta immunitaria. Per esempio, i composti dell'invenzione possono essere somministrati a un mammifero, incluso l'uomo, per il trattamento dei seguenti esempi non limitativi di condizioni o malattie autoimmuni: artrite reumatoide, sindrome dell'intestino irritabile, lupus eritematoso sistemico, sclerosi multipla, tiroidite di Hashimoto, malattia di Graves, malattia di Addison, diabete mellito, diabete mellito idiopatico, porpora trombocitopenica idiopatica, fascite eosinofila, sindrome da iper-IgE, sindrome da anticorpi

antifosfolipidi e sindrome di Sézary. I composti dell'invenzione possono essere somministrati a un mammifero, incluso l'uomo, per il trattamento dei seguenti esempi non limitativi di cancro: trattamento di cancro comuni inclusi tumori della prostata, della mammella, del polmone, ovarico, del pancreas, intestinale e del colon, dello stomaco, della pelle e del cervello e tumori maligni che colpiscono il midollo osseo (incluse le leucemie) e sistemi linfoproliferativi, come il linfoma di Hodgkin e non Hodgkin; inclusa la prevenzione e il trattamento di malattie metastatiche e recidive tumorali, e sindromi paraneoplastiche.

Nel presente documento è altresì divulgato un metodo per trattare uno stato di malattia autoimmune in un mammifero, come l'uomo, affetto da, o a rischio di, detto stato patologico, il quale comprende somministrare a un mammifero che necessita di tale trattamento una quantità terapeuticamente efficace di un composto di Formula (I) e/o un suo idrato.

Nel presente documento è altresì divulgato un composto di Formula (I) e/o un suo idrato, per uso nella terapia.

Nel presente documento è altresì divulgato l'uso di un composto di Formula (I) e/o un suo idrato nella fabbricazione di un medicinale per uso nella terapia.

Nel presente documento è altresì divulgato un metodo per trattare l'artrite reumatoide in un mammifero, come l'uomo, affetto da, o a rischio di, detto stato patologico, il quale comprende somministrare a un mammifero che necessita di tale trattamento una quantità

terapeuticamente efficace di un composto di Formula (I) e/o un suo idrato.

Nel presente documento è altresì divulgato un composto di Formula (I) e/o un suo idrato, per uso nel trattamento di artrite reumatoide.

Nel presente documento è altresì divulgato l'uso di un composto di Formula (I) e/o un suo idrato nella fabbricazione di un medicinale per uso nel trattamento di artrite reumatoide.

Nel presente documento è altresì divulgato un metodo per trattare lupus eritematoso sistemico in un mammifero, come l'uomo, affetto da, o a rischio di, detto stato patologico, il quale comprende somministrare a un mammifero che necessita di tale trattamento una quantità terapeuticamente efficace di un composto di Formula (I) e/o un suo idrato.

Nel presente documento è altresì divulgato un composto di Formula (I) e/o un suo idrato, per uso nel trattamento di lupus eritematoso sistemico.

Nel presente documento è altresì divulgato l'uso di un composto di Formula (I) e/o un suo idrato nella fabbricazione di un medicinale per uso nel trattamento di lupus eritematoso sistemico.

Nel presente documento è altresì divulgato un metodo per trattare il cancro in un mammifero, come l'uomo, affetto da, o a rischio di, detto stato patologico, il quale comprende somministrare a un mammifero che necessita di tale trattamento una quantità

terapeuticamente efficace di un composto di Formula (I) e/o un suo idrato.

Nel presente documento è altresì divulgato un composto di Formula (I) e/o un suo idrato, per uso nel trattamento di cancro.

Nel presente documento è altresì divulgato l'uso di un composto di Formula (I) e/o un suo idrato nella fabbricazione di un medicinale per uso nel trattamento di cancro.

### **Definizioni**

Così come usata nel presente documento, l'espressione "agente effervescente" si riferisce a qualsiasi materiale farmaceuticamente accettabile che si trasforma in un gas quando posto in un ambiente acquoso, per esempio la trasformazione di diossido di carbonio al momento dell'acidificazione. Un esempio di un agente effervescente è un carbonato, per esempio un carbonato di metallo (come carbonato di sodio, carbonato di potassio, carbonato di magnesio, carbonato di calcio o carbonato di alluminio) o un carbonato organico (come carbonato di glicina disodico, dimetil carbonato o etilene carbonato). Un ulteriore esempio di un agente effervescente è un bicarbonato, per esempio un bicarbonato di metallo (come idrogenocarbonato di sodio o idrogenocarbonato di potassio). Per evitare dubbi, ciascuno degli agenti effervescenti a cui si fa riferimento sopra rappresenta un aspetto separato e indipendente dell'invenzione.

In un particolare aspetto dell'invenzione, l'agente effervescente è selezionato da un carbonato o bicarbonato. In un altro aspetto

particolare dell'invenzione, l'agente effervescente è selezionato tra un carbonato metallico o un bicarbonato di metallo. In un altro aspetto particolare dell'invenzione, l'agente effervescente è selezionato tra idrogenocarbonato di sodio, idrogenocarbonato di potassio, carbonato di magnesio o carbonato di sodio. In un ulteriore aspetto particolare dell'invenzione, l'agente effervescente è idrogenocarbonato di sodio.

Per evitare dubbi, il riferimento a una % p/p o a un peso (in mg) di "uno o più agenti effervescenti" in qualsiasi aspetto dell'invenzione si riferisce alla % p/p totale combinata o al peso totale combinato (in mg) di tutti gli agenti effervescenti. A titolo di esempio, una composizione farmaceutica comprendente il 10% p/p di idrogenocarbonato di sodio e il 10% p/p di carbonato di magnesio comprenderebbe il 20% p/p di "uno o più agenti effervescenti".

Così come usata nel presente documento, l'espressione "agente legante" si riferisce a un composto o composizione farmaceuticamente accettabile aggiunto a una formulazione per mantenere insieme il principio attivo farmaceutico e i principi inattivi in una miscela coesiva. Leganti secchi usati per compattazione diretta devono presentare forze coesive e adesive in modo che quando compattate le particelle si agglomerano. I leganti usati per la granulazione a umido sono idrofili e solubili in acqua e sono solitamente disciolti in acqua per formare una massa umida che viene poi granulata. Esempi di agenti leganti adatti includono, ma non sono limitati a, Povidone, Plasdone K29/32, Plasdone S-630, idropropil cellulosa,

metilcellulosa, polivinilpirrolidone, stearato di alluminio, idrossipropilmetilcellulosa e simili. È possibile che tali agenti leganti fungano in aggiunta da agenti sequestranti di acqua (ad esempio Povidone).

Così come usato nel presente documento, il termine “carica” si riferisce a qualsiasi materiale o composizione farmaceuticamente accettabile aggiunto a una formulazione per aggiungere massa. Cariche adatte includono, ma non sono limitate a, mannitolo, lattosio, cellulosa microcristallina, cellulosa microcristallina silicificata e fosfato dicalcico.

Così come usato nella presente, il termine “lubrificante” si riferisce a qualsiasi agente farmaceuticamente accettabile che riduce l'attrito superficiale, lubrifica la superficie del granulo, diminuisce la tendenza all'accumulo di elettricità statica, e/o riduce la friabilità dei granuli. Pertanto, i lubrificanti possono fungere da agenti anti-agglomerazione. Esempi di lubrificanti adatti sono stearato di magnesio, acido stearico, sodio stearil fumarato, silice colloidale, talco, altro olio vegetale idrogenato o trigliceridi.

Così come usato nel presente documento, il termine “disintegrante” si riferisce a materiali aggiunti alla composizione per contribuire alla sua disgregazione (disintegrazione) e al rilascio dei medicinali. Esempi di disintegranti includono, ma non sono limitati a, polimeri idrosolubili non saccaridi, come povidina reticolata. Altri disintegranti che possono anche essere usati includono, ad esempio,

croscarmellosa sodica, sodio amido glicolato, e simili, ad esempio si veda Khattab (1992) J. Pharm. Pharmacol. 45:687-691.

I termini “essiccamento” ed “essiccato” si riferiscono a un processo che riduce il contenuto di acqua di una composizione a un livello desiderato.

I termini “compressione”, “stampaggio” e “pressatura” si riferiscono al processo di applicare forza di compressione a una formulazione (polvere o granuli), come all'interno di uno stampo, per formare una compressa. I termini “compressa ottenuta per compressione” e “compressa pressata” indicano qualsiasi compressa formata mediante tale processo.

Il termine “compressa” è usato nel suo contesto comune, e si riferisce a una composizione solida realizzata comprimendo e/o stampando una miscela di composizioni in una forma conveniente per la deglutizione o l'applicazione in qualsiasi cavità corporea.

Così come usato nel presente documento, “potenza di compressa” è la massa equivalente della forma di acido libero di Composto I in base alla quantità di Formula (II) presente nella compressa. Pertanto, a titolo di esempio, una potenza di compressa di 50 mg conterrà circa 63 mg di Formula (II).

Così come usato nel presente documento, il “carico percentuale” è calcolato facendo riferimento alla quantità di Formula (II).

Il termine “pH basso” si riferisce a un pH misurato inferiore a 5, per esempio inferiore a 3, per esempio tra 0 e 3.

L'espressione "dissoluzione *in vitro* soddisfacente" si riferisce a una percentuale di dissoluzione superiore o uguale al 70% entro 30 minuti in soluzione di acido cloridrico di 0,1 N a 37°C ±0,5°C così come misurata usando la procedura generale della farmacopea statunitense (Apparecchio 2).

### **Prestazioni di dissoluzione della compressa esistente**

La Tabella di riferimento 1 mostra la composizione della compressa di Formula (II) con una potenza di compressa di 50 mg (la compressa da 50 mg) come attualmente somministrata in test clinici in corso insieme a una compressa equivalente di Formula (II) con una potenza di compressa di 100 mg (la compressa da 100 mg). Le compresse sono state preparate secondo WO2009/061909.

La potenza di compressa è la massa equivalente della forma di acido libero di Composto I in base alla quantità di Formula (II) presente nella compressa. Pertanto, a titolo di esempio, una potenza di compressa di 50 mg conterrà circa 63 mg di Formula (II). Il caricamento percentuale di Formula (II) nella compressa da 50 mg è 12,5% mentre il carico percentuale di Formula (II) nella compressa da 100 mg è del 25%.

### **Tabella di riferimento 1**

<b>Materiale</b>	<b>Compressa da 50 mg (% p/p)</b>	<b>Compressa da 100 mg (% p/p)</b>
Formula (II)	12,5	25,0

Amido pregelatinizzato	37,02	30,77
Sodio amido glicolato	5,77	5,77
Cellulosa microcristallina	37,02	30,77
Povidone	2,88	2,88
Stearato di magnesio	0,96	0,96
Opadry II blu 85F99003	3,85	3,85

La dissoluzione è stata determinata secondo la procedura generale della farmacopea statunitense usando l'Apparecchio 2 con 900 mL di soluzione di acido cloridrico 0,1 N a 37°C ±0,5°C e velocità dell'agitatore di 75 giri/min. A 5, 15, 30, 45 e 60 minuti, 10 mL di soluzione di dissoluzione sono stati prelevati e filtrati attraverso un filtro in PTFE da 0,45 µm. La concentrazione di Formula (II) in soluzione è stata determinata mediante spettroscopia UV (ad esempio Agilent 8453) a una lunghezza d'onda di 324 nm e lunghezza di percorso di 2 mm rispetto a una soluzione standard esterna.

La Tabella 2 mostra la percentuale di dissoluzione della compressa risultante in acido cloridrico 0,1 N per la compressa di riferimento da 50 mg e per tre lotti separati della compressa da 100 mg avente la formulazione di riferimento esposta nella Tabella 1 dopo 30 minuti. Un grafico che mostra il profilo di dissoluzione nel tempo è

mostrato nella Figura 1.

**Tabella 2**

<b>Potenza della formulazione (mg)</b>	<b>Formula (II) (% p/p)</b>	<b>% dissoluzione media in HCl 0,1 N a 30 minuti</b>
50	12,5	87
100 - A	25	65
100 - B	25	41
100 - C	25	16

La compressa da 100 mg presenta prestazioni di dissoluzione insoddisfacenti e/o variabili (che variano tra il 16% e il 65%). Ciò si confronta con la compressa da 50 mg che presenta una dissoluzione soddisfacente.

Abbiamo esaminato una serie di formulazioni in cui il carico percentuale di Formula (II) è del 25% o maggiore, nel desiderio di aumentare le prestazioni di dissoluzione media percentuale di una compressa che contiene un carico percentuale aumentato di Formula (II). Mannitolo, cellulosa microcristallina, cellulosa microcristallina silicificata, cloruro di sodio e idrogenofosfato di disodio, e relative singole combinazioni, non sono riusciti a fornire una percentuale di dissoluzione in acido cloridrico 0,1 N dopo 30 minuti superiore al 50%. In aggiunta, formulazioni che comprendevano acido citrico, arginina, meglumina e crosprovidone Polyplasdone o loro combinazioni non hanno altresì fornito una dissoluzione soddisfacente.

È stato pertanto sorprendente constatare che formulazioni che

contenevano un agente effervescente mostravano una dissoluzione soddisfacente, anche laddove dette formulazioni contenevano un carico percentuale aumentato di Formula (II) (ad esempio il 25% e/o il 37,5%, e fino al 50%).

La Tabella 3 mostra la selezione di componenti per sedici esperimenti separati per esaminare la dissoluzione in una compressa con un carico percentuale aumentato di Formula (II). I risultati sono mostrati nella Figura 2. La Tabella 4 mostra la selezione di componenti per ulteriori otto esperimenti e i risultati per questi sono mostrati nella Figura 3. Le Tabelle 10 e 11 (nell'Esempio 6) mostrano la selezione di componenti per ulteriori dodici esperimenti e i risultati per questi sono mostrati nella Figura 6. In ciascun caso, tutti gli esperimenti che non hanno utilizzato un agente effervescente non hanno raggiunto una percentuale di dissoluzione in acido cloridrico 0,1 N dopo 30 minuti superiore al 50%. Tuttavia, esperimenti che hanno usato un agente effervescente mostravano una dissoluzione soddisfacente. Per evitare dubbi, il riferimento all'acqua nelle Tabelle 3 e 4 si riferisce alla quantità di acqua aggiunta durante la lavorazione della formulazione e prima di qualsiasi fase di essiccazione successiva. La composizione di qualsiasi forma di compressa finale non includerà il livello di acqua indicato.

### **Tabella 3**

<b>Prova</b>	<b>Formula (II) (% p/p)</b>	<b>Carica 1</b>	<b>Carica 2</b>	<b>Disintegrante (5% p/p)</b>	<b>SLS (% p/p)</b>	<b>MgSt (% p/p)</b>	<b>Acqua (% p/p)</b>
1	25,0	Mannitolo	Bicarbonato di sodio	SSG	0	1	15
2	25,0	Mannitolo	MCC	CCS	0	1	35
3	37,5	SMCC	Bicarbonato di sodio	SSG	0	1	25
4	37,5	Mannitolo	Bicarbonato di sodio	SSG	5	1	15
5	37,5	SMCC	MCC	CCS	0	1	55
6	37,5	SMCC	MCC	SSG	5	1	55
7	25,0	SMCC	MCC	CCS	5	1	55
8	25,0	Mannitolo	MCC	SSG	5	1	35
9	25,0	SMCC	Bicarbonato di sodio	CCS	0	1	40
10	37,5	Mannitolo	Bicarbonato di sodio	CCS	0	1	25
11	25,0	SMCC	MCC	SSG	0	1	55
12	37,5	Mannitolo	MCC	SSG	0	1	30
13	37,5	SMCC	Bicarbonato di sodio	CCS	5	1	30
14	25,0	SMCC	Bicarbonato di sodio	SSG	5	1	30

15	37,5	Mannitolo	MCC	CCS	5	1	35
16	25,0	Mannitolo	Bicarbonato di sodio	CCS	5	1	15

**Tabella 4**

<b>Prova</b>	<b>Composto I (% p/p)</b>	<b>MCC (% p/p)</b>	<b>Carica 1</b>	<b>Carica 1 (% p/p)</b>	<b>PVP (% p/p)</b>	<b>SSG (% p/p)</b>	<b>MgSt (% p/p)</b>	<b>Mannitolo (% p/p)</b>	<b>Acqua (p/p)</b>
1	37,9	15	idrogenofosfato di disodio	30	3	5	1,5	7,1	22,5
2	37,9	0	idrogenofosfato di disodio	10	3	5	1,5	42,1	20
3	37,9	0	idrogenocarbonato di sodio	30	3	5	1,5	22,1	15
4	25,2	0	idrogenofosfato di disodio	10	3	5	1,5	54,8	17,5
5	25,2	0	idrogenofosfato di disodio	30	3	5	1,5	34,8	25
6	25,2	15	idrogenofosfato di disodio	10	3	5	1,5	39,8	25
7	25,2	15	idrogenocarbonato di sodio	30	3	5	1,5	19,8	18,3
8	37,9	15	idrogenocarbonato di sodio	10	3	5	1,5	27,1	26,7

Sebbene non desideriamo essere limitati da considerazioni

teoriche, l'aggiunta di un agente effervescente (come idrogenocarbonato di sodio) sembra cambiare il meccanismo di disintegrazione da un meccanismo di disintegrazione di rigonfiamento, in cui il carico farmacologico elevato impedisce eventi di idratazione/rigonfiamento rapidi e conseguentemente porta a una disintegrazione più lenta delle compresse che si dissolvono solo lentamente, a un meccanismo di dissoluzione di erosione. In particolare, si ritiene che l'incorporazione di un agente effervescente (come idrogenocarbonato di sodio) consente alla compressa di disintegrarsi rapidamente (rompersi) in particelle di piccole dimensioni che si dissolvono rapidamente.

### **Processo di fabbricazione**

Il particolare processo di fabbricazione di questa invenzione per formulazioni di granulazione a umido comprende la premiscelazione di tutti i componenti della formulazione richiesti ad eccezione di acqua e uno o più lubrificanti. In un aspetto preferito, la premiscelazione è condotta in un miscelatore-granulatore come un PMA25, e la premiscelazione comprende miscelare insieme i componenti a velocità di girante che variano tra circa 50 e circa 500 giri/min per un periodo tra circa 2 e circa 20 minuti. In un altro aspetto preferito, i lotti sono stati miscelati a secco per 4 minuti a 440 giri/min con una velocità di trituratore di 1500 giri/min usando un granulatore Diosna P1/6.

L'acqua viene poi nebulizzata sulla/nella composizione secca per formare una formulazione di granulazione a umido descritta nel

presente documento. L'acqua è aggiunta ad esempio a una velocità costante per un periodo per esempio da circa 0,05 kg/min a circa 1,0 kg/min con miscelazione costante durante l'aggiunta o miscelazione dopo l'aggiunta. In ogni caso, la miscelazione viene proseguita finché la composizione di granulazione a umido non è omogenea. In un aspetto alternativo, viene aggiunta acqua a una velocità di 15 mL/min fino a un volume totale di 8-12% (p/p).

La formulazione di granulazione a umido viene poi essiccata usando tecniche convenzionali per ridurre l'acqua a un livello predeterminato. In un aspetto, il contenuto di acqua della formulazione granulata essiccata è inferiore a circa il 10% (per esempio circa il 5%) in peso. L'essiccamento può essere condotto a varie temperature e tempi. Un tecnico del ramo può determinare facilmente i tempi di essiccamento appropriati in base al contenuto iniziale di acqua, al contenuto finale desiderato di acqua e all'una o più temperature di essiccamento impiegati.

Il particolare processo di fabbricazione di questa invenzione per formulazioni di compattazione a rulli comprende la premiscelazione di tutti i componenti di formulazione richiesti fino all'omogeneità. In un aspetto preferito, la premiscelazione è condotta in un miscelatore-granulatore come un Copley Mobile Blender, e la premiscelazione comprende miscelare i componenti insieme a velocità che variano tra circa 50 e circa 500 giri/min per un periodo tra circa 2 e circa 20 minuti.

La miscela omogenea viene poi fatta passare attraverso un

compattatore a rulli, come un Alexanderwerk WP120 per produrre granuli secchi.

La formulazione granulata essiccata prodotta tramite il processo di granulazione a umido e/o di compattazione a rulli viene macinata usando tecniche e macchinari convenzionali. In un aspetto, la formulazione viene macinata attraverso un vaglio a maglia appropriato usando apparecchiature di macinazione disponibili in commercio come, ad esempio, Quadro Comil.

Dopo la macinazione, l'uno o più lubrificanti (per esempio stearato di magnesio) vengono aggiunti alla formulazione granulata che viene poi miscelata usando tecniche e macchinari convenzionali. In alternativa, l'uno o più lubrificanti (come stearato di magnesio) possono essere aggiunti ai granuli secchi prima della macinazione.

La pressatura o compressione della formulazione essiccata, granulata, macinata e miscelata può essere realizzata usando qualsiasi pressa per compresse. Sono disponibili molti mezzi alternativi per effettuare questa fase e l'invenzione non è limitata dall'uso di qualsiasi particolare apparecchiatura. In un aspetto, la fase di compressione è eseguita usando una pressa per compresse Piccola Riva PV. In un altro aspetto, la fase di compressione viene eseguita usando una pressa F3 Manesty.

Il diametro e la forma della compressa dipendono dallo stampo e dai punzoni selezionati per la compressione della formulazione macinata e miscelata. Le compresse possono essere discoidi, ovali,

oblunghie, rotonde, cilindriche, triangolari e simili. Può essere praticata un'incisione sulle compresse per facilitare la rottura. La superficie superiore o inferiore può essere gofrata o impressa con simboli o lettere.

La forza di compressione può essere selezionata in base al tipo/modello di pressa, a una durezza desiderata delle compresse risultanti, nonché ad altre qualità quali caratteristiche di friabilità, disintegrazione o dissoluzione, ecc.

Il particolare processo di fabbricazione di questa invenzione per formulazioni di compressione diretta comprende la premiscelazione di tutti i componenti di formulazione richiesti. In un aspetto preferito, tutti i componenti di formulazione richiesti ad eccezione dell'uno o più lubrificanti sono miscelati in un miscelatore-granulatore (come un PMA25 a velocità di girante che variano tra circa 50 e circa 500 giri/min per un periodo compreso tra circa 2 e circa 20 minuti), e successivamente l'uno o più lubrificanti aggiunti e la miscela risultante miscelata (usando per esempio un Turbula WAB a velocità che variano tra circa 50 e circa 500 giri/min per un periodo compreso tra circa 2 e circa 20 minuti). La miscela risultante viene poi compressa nel nucleo di compressa usando tecniche convenzionali.

#### **DESCRIZIONE DELLE FIGURE**

La **Figura 1** mostra un grafico della percentuale di dissoluzione in acido cloridrico 0,1 N di compresse esistenti di potenza 50 mg e 100 mg rispetto al tempo.

La **Figura 2** mostra un grafico della percentuale di dissoluzione in acido cloridrico 0,1 N di sedici forme di compressa alternative rispetto al tempo.

La **Figura 3** mostra un grafico della percentuale di dissoluzione in acido cloridrico 0,1 N di ulteriori otto forme di compressa alternative rispetto al tempo.

La **Figura 4** mostra un grafico della percentuale di dissoluzione in acido cloridrico 0,1 N di otto forme di compressa ottenute tramite un processo di compattazione a rulli rispetto al tempo.

La **Figura 5** mostra un grafico della percentuale di dissoluzione in acido cloridrico 0,1 N di una forma di compressa ottenuta tramite un processo di compressione diretta rispetto al tempo.

La **Figura 6** mostra un grafico della percentuale di dissoluzione in acido cloridrico 0,1 N di ulteriori dodici forme di compressa alternative rispetto al tempo.

La **Figura 7** mostra un grafico della perdita di peso rispetto al tempo di cinque forme di compressa dopo aver posto le compresse in HCl 0,1 N (prova 1).

La **Figura 8** mostra un grafico della perdita di peso rispetto al tempo di cinque forme di compressa dopo aver posto le compresse in HCl 0,1 N (prova 2).

La **Figura 9** mostra un grafico della perdita di peso rispetto al tempo di cinque forme di compressa dopo aver posto le compresse in HCl 0,1 N (prova 3).

## **ESEMPI**

L'invenzione è ulteriormente compresa con riferimento ai seguenti esempi, i quali sono intesi essere puramente esemplificativi dell'invenzione. Esempi che non rientrano nella portata delle rivendicazioni sono inclusi a scopo di riferimento. La presente invenzione non è limitata nella portata dagli aspetti esemplificati, i quali sono intesi soltanto come illustrazioni di singoli aspetti dell'invenzione. Varie modifiche dell'invenzione, oltre a quelle descritte nel presente documento, risulteranno evidenti ai tecnici del ramo dalla descrizione precedente e dalle figure allegate. Tali modifiche rientrano nella portata delle rivendicazioni allegate.

Negli esempi seguenti, nonché in ogni parte della domanda, le seguenti abbreviazioni hanno i seguenti significati. Se non definiti, i termini hanno i loro significati generalmente accettati.

NBF	=	norme di buona fabbricazione
LOD	=	perdita per essiccamento
mg	=	milligrammo
MgSt	=	stearato di magnesio
min	=	minuto
mL	=	millilitro
nm	=	nanometro
JP	=	Japanese Pharmacopeia 15esima edizione, versione inglese (Society of Japanese Pharmacopoeia) 2006
PhEur	=	European Pharmacopoeia 6esima edizione

(Directorate for the Quality of Medicines of the Council of Europe) 2009

PTFE	=	politetrafluoroetilene
PVP	=	polivinilpirrolidone
giri/min	=	giri al minuto
SLS	=	sodio lauril solfato
SSG	=	sodio amido glicolato
USP-NF	=	United States Pharmacopeia 31 / National

Formulary 26 (The United States Pharmacopeia Convention) 2008

uv	=	ultravioletti
p/p	=	peso per peso

La Tabella 5 di seguito mostra materiali utilizzati, stato della farmacopea, grado e fornitore.

**Tabella 5**

<b>Materiale</b>	<b>Farmacopea</b>	<b>Grado</b>	<b>Fornitore</b>
Mannitolo	PhEur	Pearlitol 160c	Roquette Freres S.A. (Francia)
	USP-NF	Pearlitol 120c	
	JP	Parteck M200	
Cellulosa, microcristallina	PhEur	Avicel® PH-101	FMC Biopolymer (Irlanda)
	USP-NF	Avicel® PH-102	
	JP		
Sodio cloruro	Ph Eur	Emprove	Merck Chemicals Ltd (Regno Unito)
	BP		
	JP		
	USP		

Idrogenofosfato di disodio	Ph Eur BP USP	Emprove	Merck Chemicals Ltd (Regno Unito)
Idrogenocarbonato di sodio	Ph Eur BP JP USP	Emprove	Merck Chemicals Ltd (Regno Unito)
Sodio amido glicolato	Ph Eur USP-NF	Glycolys LV	Roquette Freres S.A. (Francia)
Croscarmellosa sodica	Ph Eur USP JP	Ac-di-Sol	FMC Biopolymer (Irlanda)
Stearato di magnesio	Ph Eur USP-NF JP	NF non bovino	Mallinckrodt (USA)
Povidone	Ph Eur USP	Kollidon 30 K29/32	BASF (Germania) ISP (Germania)
Sodio lauril solfato (sodio dodecil solfato)	USP NF	N/A	Sigma Aldrich (Regno Unito)
Cellulosa microcristallina silicificata	Ph Eur JP NF	Prosolv 50	JRS Pharma (Germania)

Amido pre-gelatinizzato 1500	Ph Eur NF	Amido 1500	Colorcon (Stati Uniti d'America)
Silice colloidale	USP-NF	Aeorsil	Evonik (Germania)

La Tabella 6 di seguito mostra apparecchiature usate, modello e fornitore.

**Tabella 6**

<b>Marca</b>	<b>Modello</b>	<b>Fornitore</b>
Diosna	P1/6	Dierks & Söhne GmbH, Osnabrück, Germania
Quadro	Comil U3 & Comil 194	Quadro Engineering, Waterloo, Canada
WAB	Turbula T2F	Willy A. Bachofen AG, Muttenz, Svizzera
Riva	Piccola Nova	RivaSA, Buenos Aires, Argentina
Aeromatic	Strea 1	Casburt Pharmaceutical Equipment, Stoke-on-Trent, Regno Unito
Alexanderwerk	WP 120	Alexanderwerk AG, Remscheid, Germania
Copley Mobile Blender	Mobile Blender	Copley Scientific, Nottingham, Regno Unito
Niro-Fielder	PMA25	Aeromatic Fielder, Eastleigh, Regno Unito

Fette	1200	Fette Compacting GmbH, Schwarzenbek, Germania
Aeromatic-Fielder	MP1	Aeromatic Fielder, Eastleigh, Regno Unito
Vector	MFL.01	Vector Corporation, Marion, IA, Stati Uniti d'America
F3	Manesty	Manesty, Knowsley, Regno Unito

**Esempio 1: Valutazione delle prestazioni di dissoluzione di sedici forme di compressa alternative**

Sedici compresse prototipo differenti sono state preparate da una formulazione di granulazione a umido usando metodi ben noti ai tecnici del ramo. La composizione di ciascuna di queste compresse è riportata nella Tabella 3 di cui sopra (non include acqua).

Formula (II) e gli eccipienti descritti nella Tabella 3 (dimensione totale del lotto circa 250 g) sono caricati in un miscelatore-granulatore (Diosna, 1 L) e miscelati per 5 minuti a 300 giri/min. Acqua purificata (che varia dal 15% p/p al 55% p/p come esposto nella Tabella 3) viene aggiunta alle polveri con ulteriore miscelazione fino alla formazione di una massa umida adatta (che varia da 7 a 17 minuti) a 300 giri/min. I granuli risultanti vengono essiccati fino a un appropriato contenuto di umidità (LOD  $\leq 6\%$ ) usando un essiccatore a letto fluido (Vector) con una temperatura dell'aria in ingresso di 60°C. I granuli essiccati vengono macinati usando un vaglio opportunamente dimensionato (1 mm, Quadro Comil U3). Stearato di magnesio viene poi aggiunto ai

granuli, i quali vengono poi miscelati (Turbula di WAB) per 5 minuti a 55 giri/min prima di essere compressi nei nuclei delle compresse usando apparecchiatura di pastigliatura convenzionale (pressa per compresse F3).

La dissoluzione è stata determinata secondo la procedura descritta nella descrizione di cui sopra e i profili di dissoluzione sono mostrati nella Figura 2.

### **Esempio 2: Valutazione delle prestazioni di dissoluzione di ulteriori otto forme di compressa alternative**

Ulteriori otto compresse prototipo differenti sono state preparate da una formulazione di granulazione a umido usando metodi ben noti ai tecnici del ramo. La composizione di ciascuna di queste compresse è riportata nella Tabella 4 di cui sopra (non include acqua).

Formula (II) e gli eccipienti descritti nella Tabella 4 (dimensione totale del lotto circa 600g) sono caricati in un miscelatore-granulatore (Diosna, 4 L) e miscelati. Acqua purificata (che varia dal 15% p/p al 26,7% p/p come esposto nella Tabella 4) viene aggiunta alle polveri con ulteriore miscelazione fino alla formazione di una massa umida adatta (che varia da 10 a 24 minuti) a 200 giri/min. I granuli risultanti vengono essiccati fino a un appropriato contenuto di umidità (LOD  $\leq$ 5%) usando un essiccatore a letto fluido (Aeromatic Strea) con una temperatura dell'aria in ingresso di 100°C. I granuli essiccati vengono macinati usando un vaglio opportunamente dimensionato (1 mm, Quadro Comil U3). Stearato di magnesio viene poi aggiunto ai granuli, i quali vengono

poi miscelati (Turbula di WAB) per 10 minuti a 50 giri/min prima di essere compressi nei nuclei delle compresse usando apparecchiatura di pastigliatura convenzionale (Riva Piccola).

La dissoluzione è stata determinata secondo la procedura descritta nella descrizione di cui sopra e i profili di dissoluzione sono mostrati nella Figura 3.

### **Esempio 3: Valutazione delle prestazioni di dissoluzione di compresse di Formula (II) preparate mediante processo di compattazione a rulli**

Otto formulazioni selezionate dagli Esempi 2 e 3 sono state valutate per la fattibilità in un processo di compattazione a rulli usando metodi ben noti ai tecnici del ramo. La composizione di ciascuna di queste formulazioni è esposta nella Tabella 7 di seguito.

Formula (II) e gli eccipienti descritti nella Tabella 7 (dimensione del lotto totale circa 1,5 kg) sono caricati in un miscelatore per produrre una miscela omogenea (Copley Mobile Blender) per 5 minuti a 30 giri/min. La miscela omogenea viene poi fatta passare attraverso un compattatore a rulli (Alexanderwerk, dimensione rulli 40 mm, pressione rulli 25 bar, velocità rulli 2,5 giri/min, dimensione linea di contatto e di pressione rulli 2,0 mm) per produrre granuli secchi. I granuli secchi vengono poi miscelati con stearato di magnesio (Copley Mobile Blender). I granuli risultanti vengono compressi nei nuclei delle compresse usando apparecchiatura di pastigliatura convenzionale (Riva Piccola).

**Tabella 7**

Componente	Formulazione (% p/p)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Formula (II)	37,9	25,2	37,9	37,9	37,9	37,9	37,9	37,9
Mannitolo	22,1	54,8	27,1	27,1	45,1	45,1	42,1	45,1
Cellulosa microcristallina (silicificata)	0	0	15	15	10	10	10	10
Idrogenocarbonato di sodio	30	10	10	10	0	0	0	0
Povidone	3	3	3	3	0	0	3	0
Sodio amido glicolato	5	5	5	5	5	5	5	5
Silice colloidale	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Stearato di magnesio intragranulare	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Stearato di magnesio extragranulare	1	1	1	1	1	1	1	1

Le formulazioni 1, 2, 3 e 8 sono state fabbricate usando Pearlitol 160C. Le formulazioni rimanenti hanno usato mannitolo di Parteck M200. Le formulazioni 3, 4, 6 e 7 hanno usato cellulosa microcristallina (Avicel PH101). Le formulazioni 5 e 8 hanno usato cellulosa microcristallina silicificata (Prosolv 50).

La dissoluzione è stata determinata secondo la procedura descritta nella descrizione di cui sopra e i profili di dissoluzione sono mostrati nella Figura 4.

**Esempio 4: Valutazione delle prestazioni di dissoluzione di**

### **compresse di Formula (II) preparate mediante compressione diretta**

Le compresse sono state preparate usando la formulazione di compressione diretta usando metodi ben noti ai tecnici del ramo. La composizione delle compresse è secondo la Tabella 3, Prova 9 di cui sopra (senza aggiunta di acqua).

Formula (II) e gli eccipienti descritti nella Tabella 3, Prova 9 (dimensione totale del lotto circa 250 g) sono caricati in un miscelatore-granulatore (Diosna, 1 L) e miscelati per 5 minuti a 300 giri/min. Stearato di magnesio viene poi aggiunto alla miscela, la quale viene poi miscelata (Turbula di WAB) per 5 minuti a 55 giri/minuto prima di essere compressa nei nuclei delle compresse usando apparecchiatura di pastigliatura convenzionale (pressa per compresse F3).

La dissoluzione è stata determinata secondo la procedura descritta nella descrizione di cui sopra e i profili di dissoluzione sono mostrati nella Figura 5.

### **Esempio 5: Preparazione di compresse di Formula (II)**

Compresse contenenti i componenti esposti nella Tabella 8 di seguito sono state preparate usando metodi ben noti ai tecnici del ramo, in particolare usando processi di miscelazione, granulazione a umido, compressione e rivestimento con film convenzionali, secondo le NBF.

Formula (II), mannitolo, idrogenocarbonato di sodio, sodio amido glicolato e povidone sono caricati in un miscelatore-granulatore (PMA25) e miscelati. Acqua purificata viene aggiunta alle polveri con

ulteriore miscelazione fino alla formazione di una massa umida adatta. La massa umida può essere fatta passare attraverso un vaglio per rompere qualsiasi agglomerato di grandi dimensioni. I granuli risultanti vengono essiccati a un contenuto di umidità appropriato (LOD < 5%) usando un essiccatore a letto fluido (MP1). I granuli essiccati vengono macinati usando un vaglio opportunamente dimensionato (per esempio 1,1 mm, Comil 194). Stearato di magnesio viene poi aggiunto ai granuli, i quali vengono poi miscelati (Copley) prima di essere compressi nei nuclei delle compresse usando apparecchiatura di pastigliatura convenzionale (Fette 1200).

**Tabella 8**

<b>Componenti della potenza di compressa</b>	<b>50 mg mg/compressa</b>	<b>100 mg mg/compressa</b>	<b>150 mg mg/compressa</b>	<b>Standard</b>
Formula (II)	63,1	126,2	189,3	AstraZeneca
Mannitolo	61,8	248,6	185,3	Ph Eur, NF, JP
Idrogenocarbonato di sodio	25,0	75,0	74,9	Ph Eur, USP, JP
Sodio amido glicolato	8,3	25,0	25,0	Ph Eur, NF
Povidone	5,0	15,0	15,0	Ph Eur, USP, JP, NF

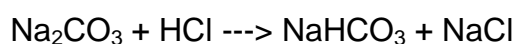
Stearato di magnesio	3,3	10,0	10,0	Ph Eur, NF
----------------------	-----	------	------	------------

**Esempio 6: Valutazione delle prestazioni di dissoluzione di forme di compressa aggiuntive**

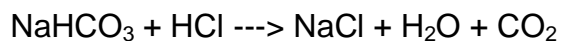
Idrogenocarbonato di potassio (KHCO<sub>3</sub>), carbonato di magnesio (MgCO<sub>3</sub>) e carbonato di sodio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) sono stati incorporati nella formulazione delle compresse al posto di idrogenocarbonato di sodio. Il livello di ciascuno è stato corretto per trasformare la stessa quantità di diossido di carbonio.

Carbonato di sodio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) è stato incorporato a due concentrazioni per fornire una migliore comprensione del meccanismo di azione di questi agenti effervescenti nella formulazione. Ciò ha sfruttato il fatto che la reazione di carbonato di sodio con acido cloridrico avviene in due stadi:

Stadio I: carbonato di sodio è stato convertito in idrogenocarbonato di sodio (NaHCO<sub>3</sub>) come mostrato nella reazione:



Stadio II: il gas, diossido di carbonio, viene rilasciato



Di conseguenza, il carbonato di sodio ha un'attività di alcalinizzazione più potente rispetto all'idrogenocarbonato di sodio a causa della sua capacità di accettare due ioni idrogeno ma ha un'attività effervescente più lenta poiché la trasformazione del gas (CO<sub>2</sub>) richiede il verificarsi di una reazione in due fasi.

Pertanto, sono stati esaminati due livelli di carbonato di sodio. Il livello inferiore (9,5%) ha dato capacità di alcalinizzazione simile al 15% di idrogenocarbonato di sodio ma con una quantità inferiore di CO<sub>2</sub> da trasformare in ambiente acido. Il livello superiore (15%) ha trasformato la stessa quantità totale di CO<sub>2</sub> del 15% di idrogenocarbonato di sodio ma a tasso inferiore e con maggiore capacità di alcalinizzazione.

Inoltre, arginina e meglumina sono state esaminate come alternative a idrogenocarbonato di sodio. Arginina e meglumina forniscono attività di alcalinizzazione senza alcuna attività effervescente.

Inoltre, acido citrico è stato incorporato in una formulazione per fornire acidità al microambiente delle compresse e contrastare l'effetto di alcalinizzazione di idrogenocarbonato di sodio. Il livello di acido citrico è stato regolato per neutralizzare l'alcalinità di idrogenocarbonato di sodio.

Inoltre, l'incorporazione di livelli superiori di Formula (II) nella formulazione è stata inclusa a due livelli di idrogenocarbonato di sodio, 15% e 25%, per far fronte a una possibile correlazione tra le quantità di Formula (II) e la quantità di idrogenocarbonato di sodio necessaria per consentire una dissoluzione soddisfacente.

In aggiunta, il superdisintegrante crospovidone Polyplasvidone® è stato esaminato nella formulazione per sostituire idrogenocarbonato di sodio e sodio amido glicolato al fine di fornire la possibilità di disintegrazione rapida attraverso una combinazione di meccanismo di rigonfiamento e di capillarità delle disintegrazioni. I

disintegranti Polyplasdone sono materiali altamente comprimibili e pertanto può essere usato un livello superiore per fornire una disintegrazione più rapida. Crosprovidone Polyplasdone® è stato esaminato a due concentrazioni al 10% e al 15%. Meglumina è stata inclusa in queste due formulazioni per fornire un pH locale elevato (per impedire la gelificazione del principio attivo farmaceutico (API) in ambiente acido) e di conseguenza offrire una migliore opportunità per ottenere la dissoluzione completa in acido.

I componenti di formulazione e la composizione per ciascuna delle forme di compressa alternative nell'Esempio 6 sono presentati nelle Tabelle 9, 10 e 11.

**Tabella 9**

<b>Componente</b>	<b>Fornitore/Nome commerciale</b>	<b>Funzione</b>
Formula (II)	AstraZeneca/DSM Linz	Principio attivo farmaceutico
Mannitolo	Roquette Pearlitol 50C	Carica
idrogenocarbonato di sodio (NaHCO <sub>3</sub> )	Merck Emprove	agente effervescente/alcalinizzante
Idrogenocarbonato di potassio (KHCO <sub>3</sub> )	Merck EMPROVE® exp Ph Eur,BP,USP,FCC,E 501	agente effervescente/alcalinizzante

carbonato di magnesio (MgCO <sub>3</sub> )	Merck Emprove, pesante	agente effervescente/alcalinizzante
carbonato di sodio (Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> )	Merck EMPROVE® exp Ph Eur,BP,NF, anidro	agente effervescente/alcalinizzante
Acido citrico	Merck EMPROVE® exp Ph Eur,BP,JP,USP,E 330,FCC, anidro	Agente acidificante
L-arginina (Arg)	Merck EMPROVE® exp Ph Eur,USP	agente alcalinizzante
Meglumina (Megl)	Merck EMPROVE® api Ph Eur,JP,USP	agente alcalinizzante
Crospovidone (CrosPosv)	Crospovidone Polyplasdone®	Disintegrante
Sodio amido glicolato (SSG)	Expltab	Disintegrante
Polivinilpirrolidone (PVP)	BASF Kollidon K30	Legante
Stearato di magnesio (MgSt)	Mallinkrodt non bovino	Lubrificante

**Tabella 10**

	Prova											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11a	11b

Formula (II) (%)	37,9	37,9	37,9	37,9	37,9	37,9	37,9	37,9	37,9	37,9	50	50
NaHCO3 (%)	15	0	0	15	0	0	0	0	0	0	15	25
Na2CO3 (%)	0	15	9,465	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Acido citrico (%)	0	0	0	34,305	0	0	0	0	0	0	0	0
KHCO3 (%)	0	0	0	0	17,88	0	0	0	0	0	0	0
MgCO3 (%)	0	0	0	0	0	15,06	0	0	0	0	0	0
Arg (%)	0	0	0	0	0	0	31,1	0	0	0	0	0
Megl (%)	0	0	0	0	0	0	0	34,86	34,86	34,86	0	0
CrosPove (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	10	15	0	0
SSG (%)	5	5	5	5	5	5	5	5	0	0	5	5
PVP (%)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
MgSt (%)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Mannitolo (%)	37,1	37,1	42,64	2,795	34,22	37,04	20,99	17,24	12,24	7,24	25	15

Lotti di sostanza farmaceutica ed eccipienti sono stati erogati per formare una dimensione di lotto nominale totale di 600 g (Tabella

11). Stearato di magnesio è stato incluso nel totale nominale ma non è stato incluso durante la granulazione. In seguito all'essiccamento, è stato aggiunto stearato di magnesio per costituire il 2% dei granuli secchi totali.

È stato usato un processo di granulazione a umido per preparare i granuli per pastigliatura usando il metodo di seguito.

- I lotti sono stati miscelati a secco per 4 min a 440 giri/min con velocità di tritatore di 1500 giri/min usando il granulatore Diosna P1/6 (Dierks & Söhne GmbH, Osnabrück, Germania) nella ciotola da 4 L.

- È stata aggiunta acqua goccia a goccia a un tasso di 15 mL.min<sup>-1</sup> fino a un volume totale dell'8-12% (p/p). L'endpoint è stato verificato facendo passare un campione di polvere attraverso un setaccio da 1 mm e valutando se vi erano o meno particelle fini e se la maggior parte dei materiali era granulare o meno.

- La massa umida è stata essiccata usando un essiccatore a letto fluido Niro-Aeromatic Strea (Casburt Pharmaceutical Equipment, Stoke-on-Trent, Regno Unito) con una temperatura d'ingresso massima di 90°C e un flusso d'aria di fluidificazione appropriato. L'entità dell'essiccamento è stata determinata usando un analizzatore di umidità (Mettler Toledo HB43) a < 2%.

- La massa granulare essiccata è stata macinata a 3000 giri/min attraverso un vaglio da 1,0 mm usando un mulino Quadro Comil da banco U3 (Quadro Engineering, Waterloo, Canada).

- Il lubrificante è stato poi aggiunto a livello del 2% in peso della

massa essiccata di granuli ed è stato miscelato usando un miscelatore Turbula (Willy A. Bachofen AG, Muttenz, Svizzera) a 50 giri/min per 15 min.

- Le miscele risultanti sono state compresse usando una pressa F3 Manesty (Casburt Pharmaceutical Equipment, Stoke-on-Trent, Regno Unito). La forza di compressione bersaglio era di 14 kN come usata durante A23 [RITA.000-376-136]. La forza di compressione è stata valutata usando strumentazione DAAS (Waliti Electronics Ltd., Kuopio, Finlandia).

- I lotti sono stati compressi usando utensili concavi rotondi da 11 mm. Le compresse sono state compresse in un peso bersaglio di 500 mg. Alcune compresse sono state raccolte dalla linea per consentire al peso e alla durezza di essere correlati alla forza di compressione.

- La polvere è stata rimossa dalle compresse risultanti e queste sono state mantenute in flaconi di plastica ermetici per l'analisi.

**Tabella 11**

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11a</b>	<b>11b</b>
Formula (II) (g)	227,4	227,4	227,4	227,4	227,4	227,4	227,4	227,4	227,4	227,4	300	300
NaHCO <sub>3</sub> (g)	90	0	0	90	0	0	0	0	0	0	90	150
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (g)	0	90	56,79	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Acido citrico (g)	0	0	0	205,83	0	0	0	0	0	0	0	0
KHCO <sub>3</sub> (g)	0	0	0	0	107,28	0	0	0	0	0	0	0
MgCO <sub>3</sub> (g)	0	0	0	0	0	90,36	0	0	0	0	0	0
Arg (g)	0	0	0	0	0	0	186,66	0	0	0	0	0
Megl (g)	0	0	0	0	0	0	0	209,16	209,16	209,16	0	0
CrosPove (g)	0	0	0	0	0	0	0	0	60	90	0	0
SSG (g)	30	30	30	30	30	30	30	30	0	0	30	30
PVP (g)	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
MgSt (g)	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Mannitolo (g)	222,6	222,6	255,8	16,77	205,3	222,2	125,9	103,4	73,44	43,44	150	90

Il tempo di disintegrazione è stato misurato usando una macchina di disintegrazione Erweka Copley ZT74. L'esperimento è stato eseguito a 36-38°C usando 0,7 L di acqua di rubinetto e il metodo del disco. Sei compresse sono state testate per ciascun lotto. I risultati sono presentati come media  $\pm$  DS (n=6).

Sotax HT100 è stato usato per determinare il peso, la durezza, lo spessore e il diametro di 15 compresse da ciascun lotto. Il Sotax è un tester di compresse automatizzato, il quale misura ciascun parametro in corrispondenza di una stazione diversa per un numero specificato di

compresse usando un metodo specifico (“11 mm 500 mg rotonda non rivestita n5”). Prima viene misurato il peso, poi la compressa viene fatta passare in un calibro di spessore prima di essere fatta passare in una ganaschia dove vengono misurati il diametro e la durezza. Viene quindi generato un rapporto con singoli dati per ciascuna delle compresse testate, nonché la media calcolata e la DSR per ciascun lotto. I risultati sono presentati come media  $\pm$  DS (n=15).

La densità reale delle compresse è stata ottenuta mediante picnometria ad elio usando AccuPyc. Dieci compresse sono state pesate accuratamente, poste nella tazza portacampione precedentemente utilizzata per la calibrazione e analizzate. La densità reale è stata calcolata per ciascun lotto usando l'equazione esposta di seguito ed è stata constatata essere tra 1,55 e 1,56 g/cc per ciascuno di essi.

$$\text{Densità reale} = (\text{massa/volume di solidi})$$

La densità dell'involucro della compressa (densità apparente) è stata poi ottenuta mediante un metodo di spostamento volumetrico usando GeoPyc. Le stesse dieci compresse sono state poi poste nel cilindro da 25,4 cm con DryFlo. La porosità è stata calcolata mediante il GeoPyc usando i dati di densità reale di cui sopra e la seguente equazione:

$$\text{Densità apparente} = (\text{massa delle compresse/volume di involucro delle compresse})$$

La porosità delle compresse è stata poi determinata usando la

densità apparente e la densità reale calcolate sopra nella seguente equazione:

$$\text{Porosità} = 100 \times 1 - (\text{densità apparente}/\text{densità reale})$$

La dissoluzione è stata determinata secondo la procedura descritta nella descrizione di cui sopra.

È stata valutata la quantità di gas trasformato per effetto del posizionamento delle compresse in un ambiente acido. Un becher da 250 ml riempito con 100 ml di HCl 0,1 N (pH 1) è stato posto sopra una bilancia collegata a un PC per trasmettere il peso a intervalli di tempo regolari (ogni 15 secondi). Si è lasciato che la bilancia si stabilizzasse finché la lettura della bilancia non era stabile. Una compressa è stata fatta cadere nel becher ed è stata avviata la registrazione del peso. La differenza di peso è stata calcolata e tracciata in funzione del tempo.

Peso, durezza, tempo di disintegrazione e dati di porosità sono riassunti nella Tabella 12.

**Tabella 12**

	Peso (mg)		Durezza (kp)		Tempo di disintegrazione (s)		Porosità (%)	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS
1	500,3	5,00	9	0,9	327,5	25,03	13,10	0,39
2	501,6	10,43	9	2,4	475,5	43,72	15,43	0,37
3	476,3	15,86	7	2,7	426,16	39,42	13,90	0,23
5	505,4	3,08	9	0,7	454	23,41	12,66	0,33
6	487,2	13,03	10	2	134	9,01	15,99	0,06

7	493	19,53	8	2,7	338	10,12	14,62	0,29
8	491,1	26,68	11	3,1	360,0	26,50	10,33	0,10
9	509,2	6,17	15	1,7	367,0	97,6	9,18	0,14
10	499,1	7,72	9	1,1	516,7	15,2	14,66	0,14
11a	504,4	12,29	9	2,2	461,3	19,2	14,19	0,05
11b	499,4	16,9	9	2	487,2	56,4	12,66	0,17

I profili di dissoluzione delle compresse in HCl 0,1 M sono presentati nella Figura 6. Non è stato fornito alcun risultato per la Prova 4 poiché non si è potuta ottenere una formulazione soddisfacente e quindi non è stata rilevata alcuna misurazione di dissoluzione.

I risultati derivanti dalla quantificazione della trasformazione del gas sono presentati nelle Figure 7, 8 e 9.

I risultati hanno mostrato che agenti alcalinizzanti che non fornivano in aggiunta attività effervescente non hanno fornito compresse di Formula (II) che hanno fornito una dissoluzione soddisfacente. I risultati suggeriscono che agenti effervescenti come idrogenocarbonato di sodio, idrogenocarbonato di potassio e carbonato di magnesio potenziano la dissoluzione della compressa.

La compressa con un livello inferiore di carbonato di sodio ha fornito un livello inferiore di dissoluzione rispetto alla compressa con un livello più elevato di carbonato di sodio. Inoltre, la compressa con il livello più elevato di carbonato di sodio ha fornito dissoluzione a un tasso e un'entità inferiori rispetto alle compresse con idrogenocarbonato di sodio. Ciò può essere spiegato per effetto della

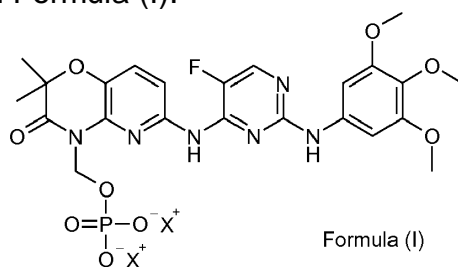
trasformazione più lenta del biossido di carbonio.

Di conseguenza, la velocità e l'entità della trasformazione del diossido di carbonio sembrano influenzare il profilo di dissoluzione della compressa.

I risultati mostrano inoltre che un carico farmacologico aumentato (per esempio superiore o uguale al 50% p/p di Formula (II)) che presenta un profilo di dissoluzione soddisfacente può essere ottenuto usando idrogenocarbonato di sodio. Inoltre, i risultati mostrano che livelli superiori di idrogenocarbonato di sodio (superiore o pari al 25%) non erano necessari per ottenere un profilo di dissoluzione soddisfacente.

## RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica comprendente più del 15% p/p del composto di Formula (I):



in cui ciascun X<sup>+</sup> rappresenta un catione monovalente;

o in cui X<sup>+</sup> e X<sup>+</sup> sono presi insieme per rappresentare un catione bivalente X<sup>2+</sup>;

e/o un suo idrato;

e almeno il 5% p/p di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili.

2. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1 comprendente una quantità superiore o uguale al 25% p/p del composto di Formula (I) e/o suo idrato.

3. Composizione farmaceutica secondo qualsiasi delle rivendicazioni precedenti comprendente una quantità inferiore o uguale al 20% p/p dell'agente effervescente.

4. Composizione farmaceutica secondo qualsiasi delle rivendicazioni precedenti comprendente più del 15% p/p del composto di Formula (I) e/o suo idrato e una quantità inferiore o uguale al 20% p/p dell'agente effervescente; e comprendente inoltre uno o più

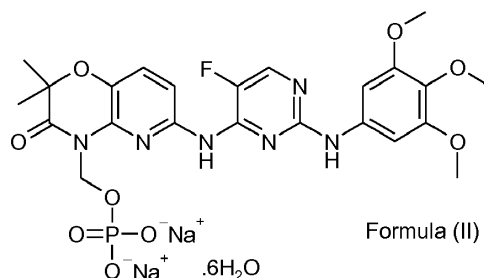
ingredienti farmaceuticamente accettabili.

5. Composizione farmaceutica secondo qualsiasi delle rivendicazioni precedenti in cui l'agente effervescente è idrogenocarbonato di sodio.

6. Composizione farmaceutica secondo qualsiasi delle rivendicazioni precedenti in cui ciascun  $X^+$  nel composto di Formula (I) rappresenta un catione di sodio ( $Na^+$ ).

7. Composizione farmaceutica secondo qualsiasi delle rivendicazioni precedenti in cui il composto di Formula (I) è sotto forma di un esaidrato.

8. Composizione farmaceutica secondo qualsiasi delle rivendicazioni precedenti in cui il composto di Formula (I) è sotto forma di Formula (II):



9. Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, la quale:

(a) è una forma farmaceutica unitaria comprendente una quantità maggiore o uguale a 60 mg del composto di Formula (I) e/o suo idrato e inferiore o uguale a 110 mg di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili;

(b) è una formulazione di granulazione a umido comprendente il composto di Formula (I) e/o suo idrato, acqua, uno o più agenti effervescenti, una o più cariche, uno o più agenti leganti e uno o più disintegranti;

(c) è una formulazione di granulazione a umido comprendente più del 15% p/p del composto di Formula (I) e/o suo idrato e una quantità inferiore o uguale al 20% p/p di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili;

(d) è una formulazione di compattazione a rulli comprendente più del 15% p/p del composto di Formula (I) e/o suo idrato e una quantità inferiore o uguale al 20% p/p di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili; o

(e) è una formulazione di compressione diretta comprendente più del 15% p/p del composto di Formula (I) e/o suo idrato e una quantità inferiore o uguale al 20% p/p di uno o più agenti effervescenti; e comprendente inoltre uno o più ingredienti farmaceuticamente accettabili.

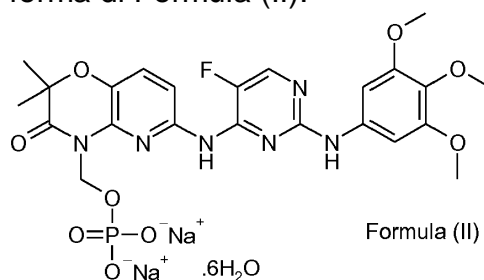
10. Forma farmaceutica unitaria, formulazione di granulazione a umido, formulazione di compattazione a rulli o formulazione di compressione diretta secondo la rivendicazione 9 in cui l'agente effervescente è idrogenocarbonato di sodio.

11. Forma farmaceutica unitaria, formulazione di granulazione

a umido, formulazione di compattazione a rulli o formulazione di compressione diretta secondo la rivendicazione 9 in cui ciascun X<sup>+</sup> nel composto di Formula (I) rappresenta un catione sodio (Na<sup>+</sup>).

12. Forma farmaceutica unitaria, formulazione di granulazione a umido, formulazione di compattazione a rulli o formulazione di compressione diretta secondo la rivendicazione 9 in cui il composto di Formula (I) è sotto forma di un esaidrato.

13. Forma farmaceutica unitaria, formulazione di granulazione a umido, formulazione di compattazione a rulli o formulazione di compressione diretta secondo la rivendicazione 9 in cui il composto di Formula (I) è sotto forma di Formula (II):



14. Metodo per la preparazione di una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1, detto metodo comprendendo:

a) miscelare il composto di Formula (I) e/o suo idrato con uno o più agenti effervescenti, una o più cariche e facoltativamente in presenza di uno o più agenti leganti e/o uno o più disintegranti e/o uno o più altri eccipienti;

b) aggiungere tra il 10% e il 45% in peso di acqua purificata e/o soluzione legante nella miscela di polvere di a) di cui sopra e miscelare per formare granuli ingranditi e farli passare facoltativamente

attraverso un setaccio di filtrazione per rompere agglomerati di grandi dimensioni; e

c) essiccare i granuli ingranditi prodotti in b) di cui sopra fino al raggiungimento di una LOD inferiore al 10%, per fornire granuli essiccati.

15. Metodo secondo la rivendicazione 14 che comprende inoltre macinare i granuli essiccati, fornire granuli macinati, e comprende facoltativamente inoltre miscelare i granuli macinati con un lubrificante fino all'omogeneità, e poi pastigliare la composizione risultante.

\*\*\* \*\*

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.

## LEGENDA DELLE TAVOLE DEI DISEGNI

### TAVOLE 1-9/9

Figure 1-9

“Figure” = Figura

### TAVOLA 1/9

Figura 1

“Dissolution” = Dissoluzione

“Time (minutes)” = Tempo (minuti)

### TAVOLA 2/9

Figura 2

“Dissolution” = Dissoluzione

“Time (minutes)” = Tempo (minuti)

“Run \*” = Prova \*

“Key” = Legenda

“Satisfactory dissolution - runs \*” = Dissoluzione soddisfacente - prove \*

“Low dissolution - runs \*” = Bassa dissoluzione - prove \*

“Very low dissolution - runs \*” = Dissoluzione estremamente bassa - prove

\*

### TAVOLE 3-4/9

Figure 3-4

“Dissolution” = Dissoluzione

“Time (minutes)” = Tempo (minuti)

“Run \*” = Prova \*

“Key” = Legenda

“Satisfactory dissolution - runs \*” = Dissoluzione soddisfacente - prove \*

“Low dissolution - runs \*\*” = Bassa dissoluzione - prove \*

**TAVOLA 5/9**

Figura 5

“Dissolution” = Dissoluzione

“Time (minutes)” = Tempo (minuti)

**TAVOLA 6/9**

Figura 6

“Dissolution” = Dissoluzione

“Time (min)” = Tempo (min)

“run \*\*” = prova \*

**TAVOLE 7-9/9**

Figure 7-9

“Weight loss” = Perdita di peso

“Time (min)” = Tempo (min)

“Run \*\*” = Prova \*

\*\*\* \*\*

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.

Figure 1

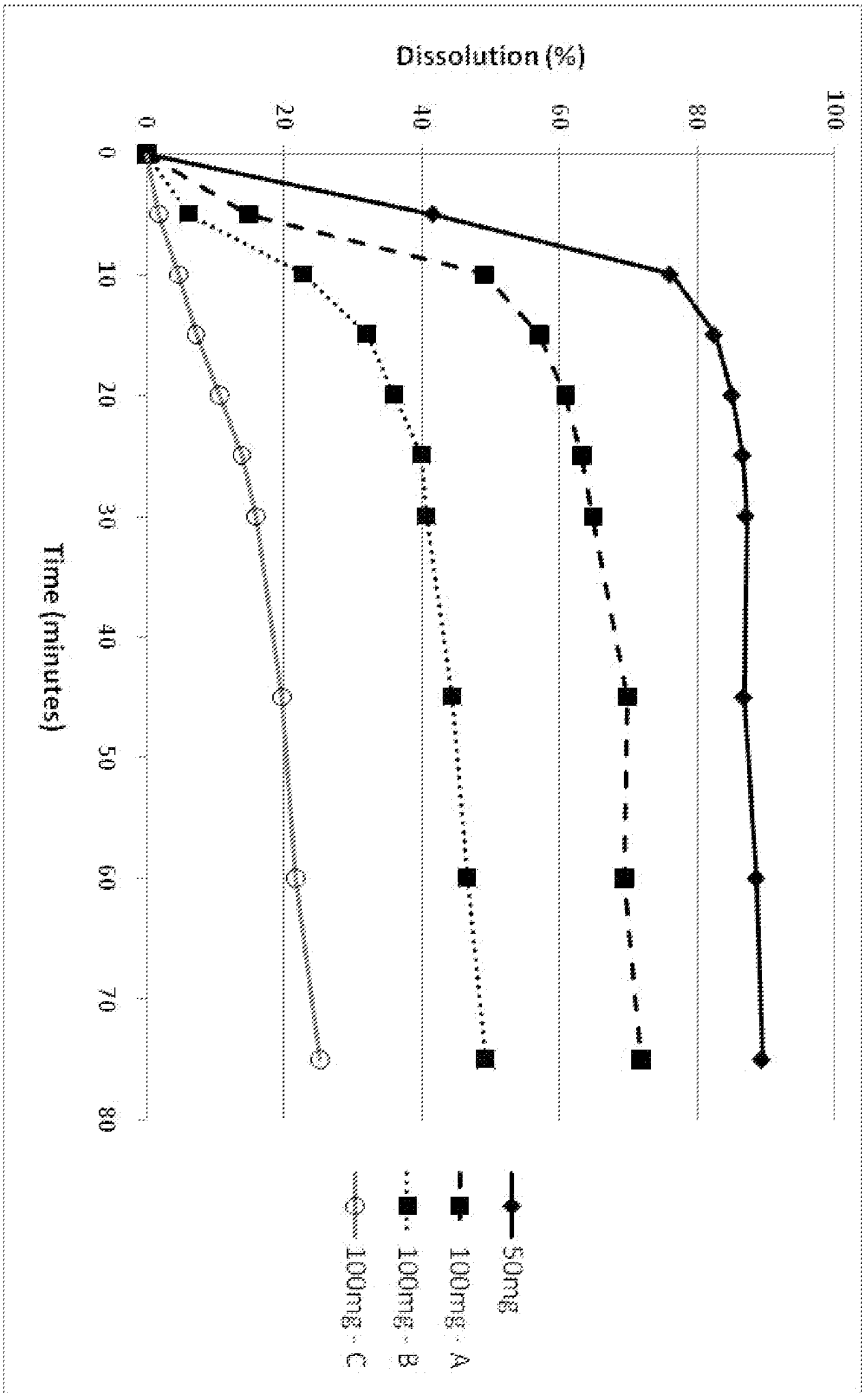
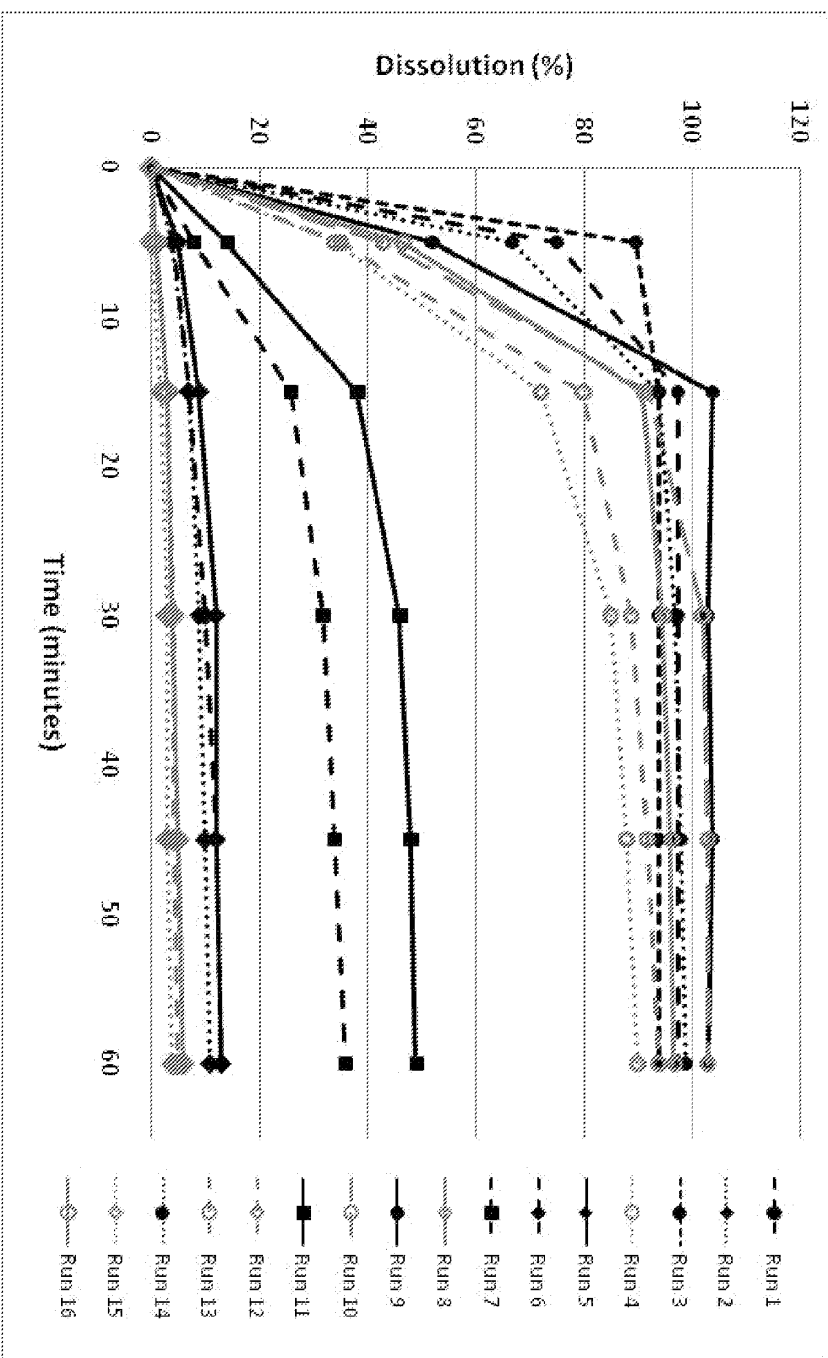


Figure 2



Key:  
 ○ Satisfactory dissolution – runs 1, 3, 4, 9, 10, 13, 14, 16  
 ■ Low dissolution – runs 7, 11  
 ◆ Very low dissolution – runs 2, 5, 6, 8, 12, 15

Figure 3

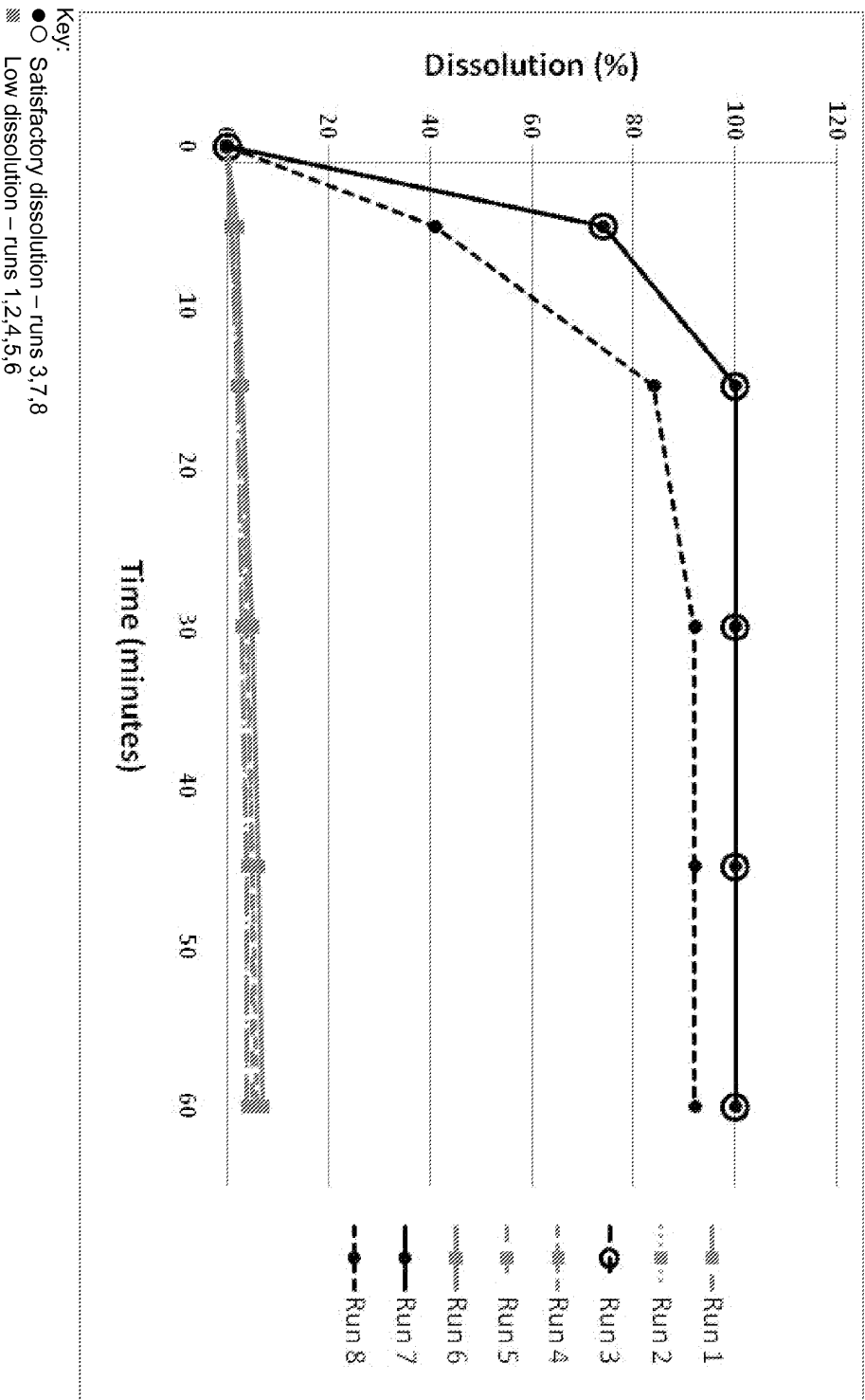


Figure 4

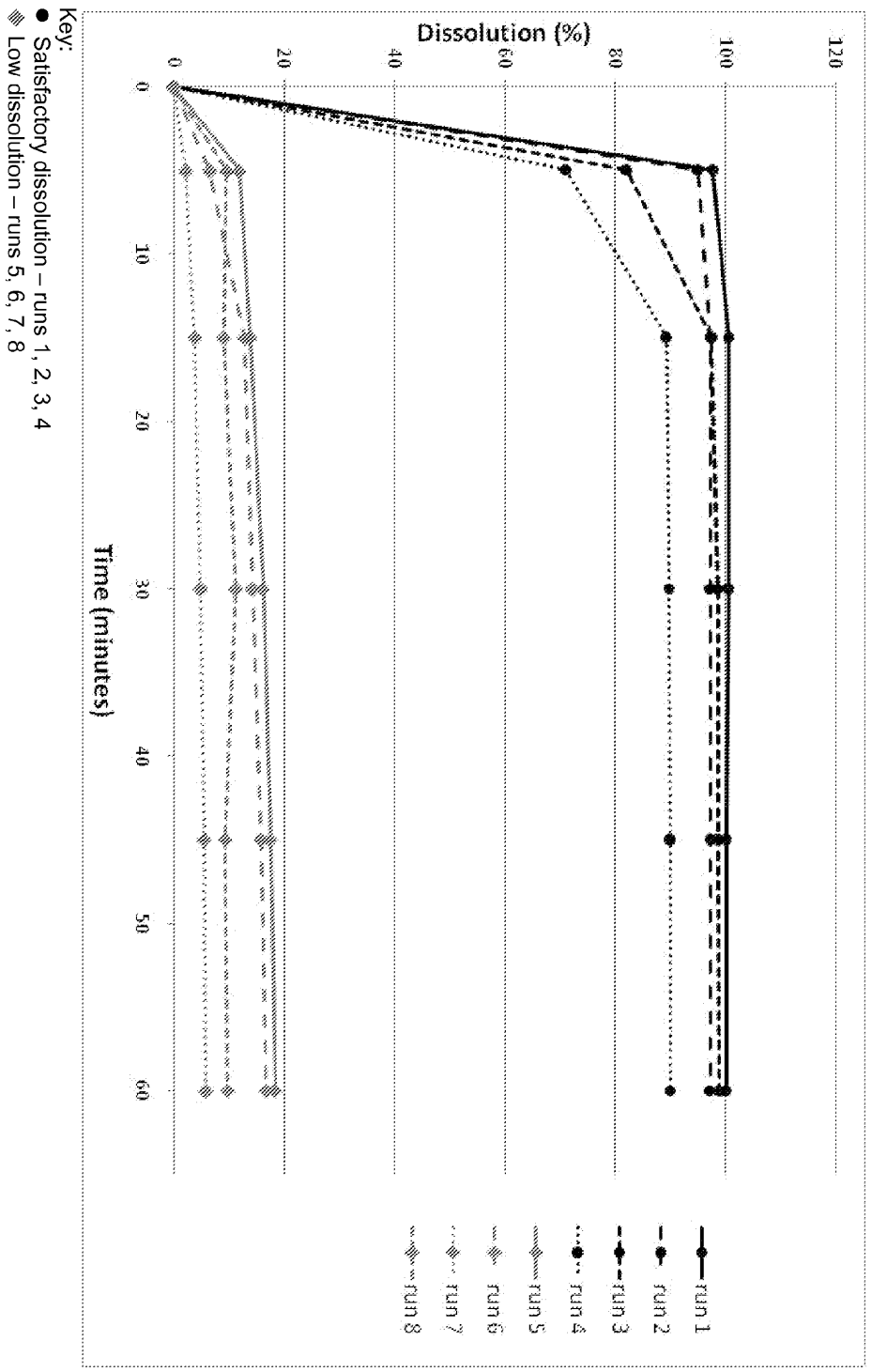


Figure 5

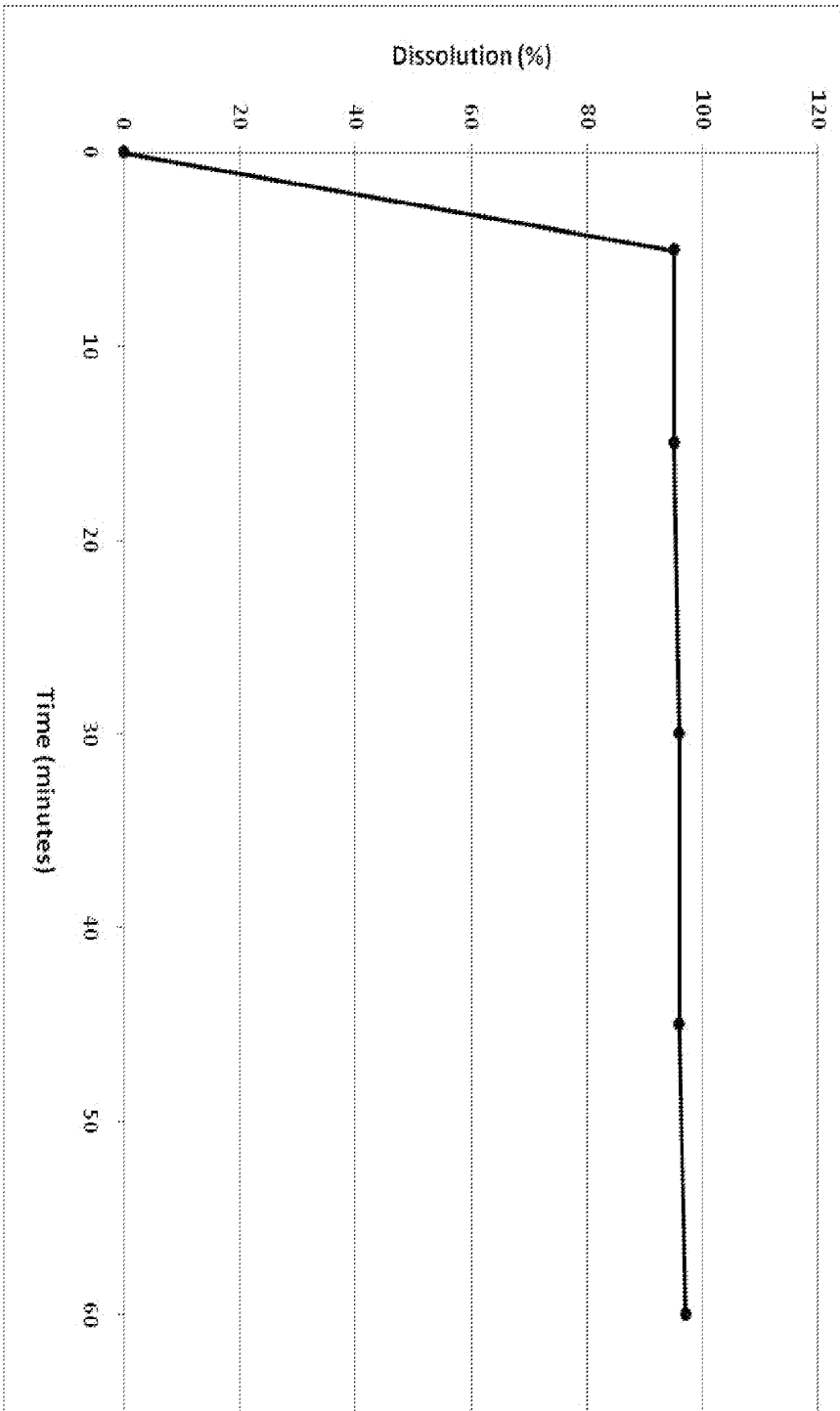




Figure 7

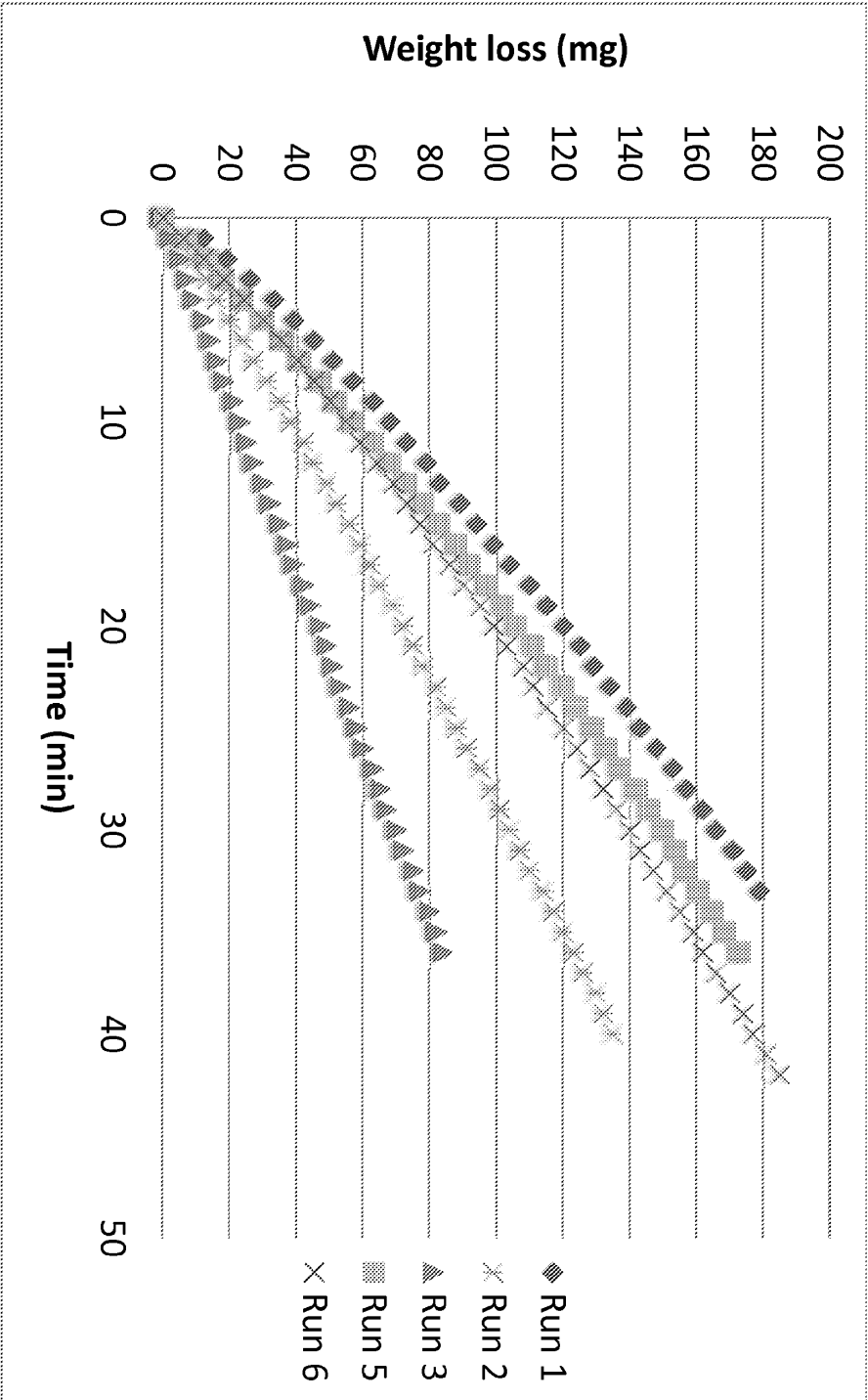


Figure 8

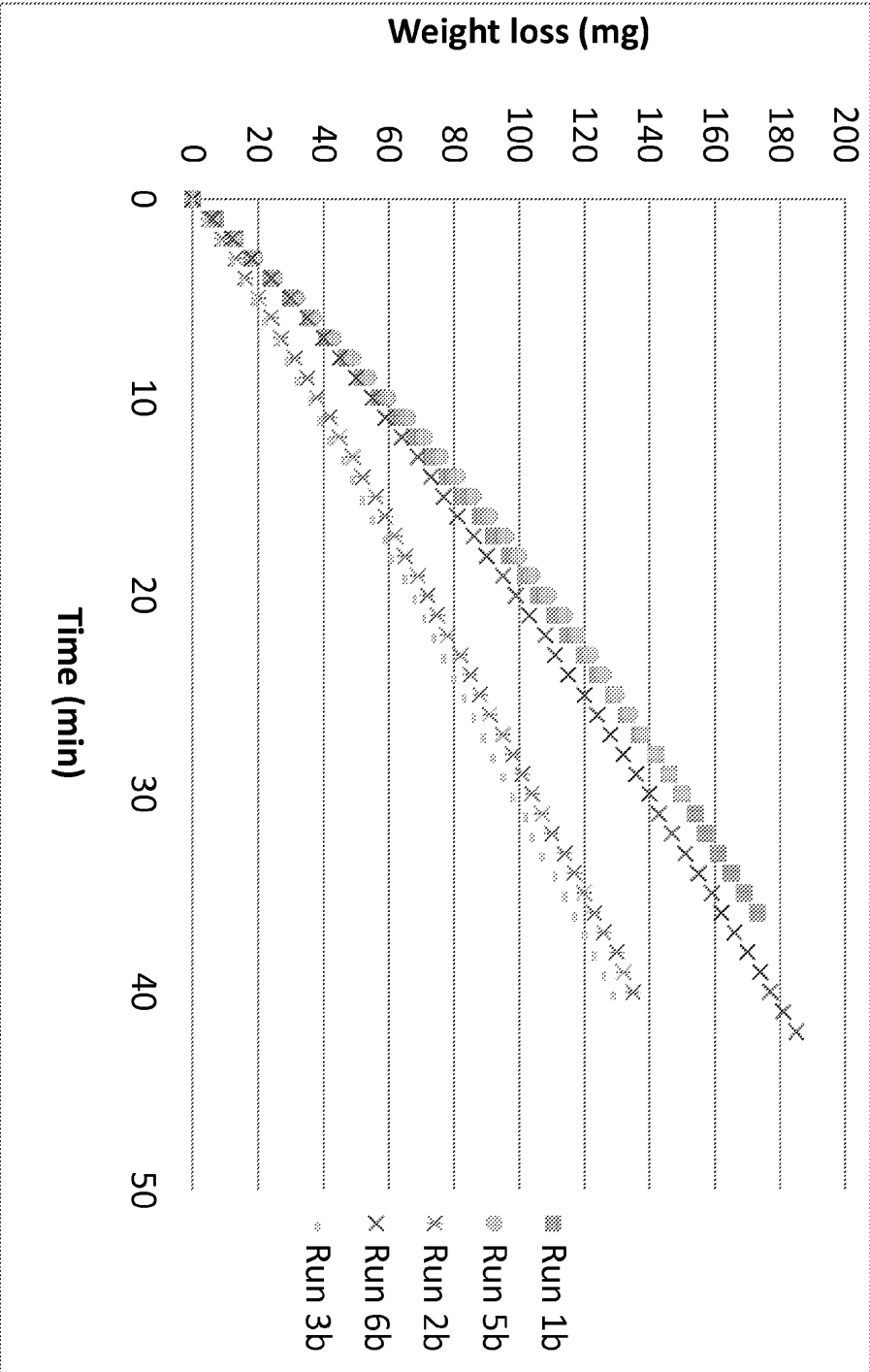


Figure 9

