

COMPOSICIONES DE TESOFENSINA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones de tesofensina, métodos para preparar las mismas y su uso en la preparación de medicamentos para la prevención y tratamiento de sobrepeso, obesidad y diabetes mellitus tipo 2.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La prevalencia de sobrepeso y obesidad, así como comorbilidades asociadas en la población humana se ha incrementado a una tasa sin precedentes en los últimos años. Las estimaciones de la Organización de las Naciones Unidas indican que, de continuar esta tendencia, el 17% de los adultos a nivel global serán obesos para el año 2025. Es decir, habrá 170 millones de adultos con un índice de masa corporal (BMI, por sus siglas en inglés) >35. Si además se suma la población con sobrepeso, para el año 2025 habrá 2.700 millones de adultos con sobrepeso, muy por encima de los 2 mil millones que había en el año 2010.

La diabetes mellitus tipo 2 es una de las comorbilidades de mayor impacto asociadas al sobrepeso y obesidad. Se ha estimado que el número de adultos con diabetes se ha casi cuadruplicado, pasando de 108 millones de adultos con diabetes que había en el año 1980 a 422 millones en el año 2014. Las complicaciones por diabetes pueden conducir a paros cardíacos, ceguera, fallo renal o amputación de extremidades, entre otras consecuencias. Se cree que el 43% de las muertes prematuras (antes de los 70 años) que ocurren por causa de la diabetes son prevenibles mediante la adopción de políticas que apoyen una calidad de vida saludable, así como a través de mejores métodos de detección y tratamiento de la enfermedad.

Como consecuencia, existe un compromiso global para prevenir, detectar y tratar el sobrepeso y obesidad, y comorbilidades asociadas, toda vez que la presencia de estas enfermedades tiene profundos impactos en el bienestar físico, psicológico y socioeconómico.

El principio activo tesofensina, (3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-(etoximetil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano, descrito por primera vez en la WO 97/30997, es un inhibidor de la re-captación de la monoamina. La WO 97/30997 sugiere que la tesofensina puede usarse para tratar la obesidad. Se ha demostrado que la tesofensina tiene el potencial de producir la pérdida de peso a una mejor tasa que las drogas actualmente aprobadas. También se ha encontrado que la tesofensina tiene el potencial de revertir el progreso de la diabetes mellitus tipo 2 al disminuir la grasa hepática, además de tener efectos benéficos en la concentración de insulina plasmática y en la hemoglobina glicosilada (HbA1c) (US 8,202,884 B2; Astrup A, Madsbad S, Breum L, Jensen T, Kroustrup J y Meinert T (2008) *Lancet* 372(9653):1906-13; Wharton S y Serodio K (2015) *Curr Cardiol Rep.* 17(5):35). La WO 2005/073228 describe el aislamiento, purificación y producción a gran escala de tesofensina.

Los estudios preclínicos y clínicos que se han llevado a cabo con tesofensina han ampliado el entendimiento en torno al mecanismo de acción de la droga, y han generado nuevos hallazgos en torno a su uso para tratar condiciones de sobrepeso, obesidad y diabetes mellitus tipo 2.

La técnica anterior también enseña las dosis a las cuales la tesofensina proporcionaría un efecto terapéutico deseado, y ha divulgado composiciones de tesofensina en combinación con otros principios

activos, tales como metoprolol (WO 2013/120935).

Es sabido para el experto en la técnica que determinar la estabilidad de una composición farmacéutica es un factor concluyente debido a que la estabilidad química de las moléculas farmacéuticas puede afectar la seguridad y eficacia de un medicamento. La evaluación de la estabilidad de un producto farmacéutico es esencial para entender cómo la calidad de la droga y del producto terminado cambia a lo largo del tiempo bajo diversos factores ambientales. Quienes solicitan una autorización de comercialización deben cumplir este requisito previo para obtenerla.

La evaluación de la estabilidad de una droga es crítica para lograr formulaciones y formas farmacéuticas seguras y efectivas, así como para la selección de un empaque apropiado. Por otro lado, el perfil de disolución es un indicador clave de la calidad y está inherentemente relacionado con la selección de los excipientes adecuados, así como con la selección de los equipos de fabricación y los mejores métodos de preparación.

En vista del potencial de la tesofensina en la medicina clínica, sería ventajoso contar con formulaciones farmacéuticas de tesofensina cualitativas y cuantitativas. Asimismo, sería ventajoso que las formulaciones farmacéuticas de tesofensina fueran suficientemente estables y efectivas, de modo que sirvan para preparar comercialmente medicamentos indicados en la prevención y el tratamiento de sobrepeso, obesidad y diabetes mellitus tipo 2. Específicamente, sería ventajoso identificar composiciones farmacéuticas que muestren biodisponibilidad y estabilidad química, y un bajo contenido de impurezas. También es deseable obtener composiciones farmacéuticas comerciales de tesofensina de administración oral, sin sacrificar la biodisponibilidad o la estabilidad.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden tesofensina como principio activo, sales farmacéuticamente aceptables o derivados de la misma, y su uso en la preparación de medicamentos indicados para la prevención y el tratamiento de sobrepeso, obesidad y diabetes mellitus tipo 2.

En la presente se proveen composiciones farmacéuticas de tesofensina cualitativas y cuantitativas con el perfil de liberación deseado y óptima estabilidad química. Tales composiciones farmacéuticas pueden usarse para preparar medicamentos de administración oral indicados para la prevención y tratamiento del sobrepeso, obesidad y diabetes mellitus tipo 2.

En una primera modalidad, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas estables de tesofensina que comprenden cantidades terapéuticamente efectivas de tesofensina, o sales farmacéuticamente aceptables o derivados de la misma, en mezcla íntima con excipientes farmacéuticamente aceptables, formuladas en una forma de dosificación oral; y métodos para preparar las mismas.

Una composición farmacéutica estable descrita en la presente y formulada para su administración oral comprende una tableta recubierta que comprende:

a) un núcleo de tableta que comprende tesofensina en mezcla íntima con excipientes farmacéuticamente aceptables; y

b) una película de recubrimiento;

en donde la tableta recubierta comprende de 0.30% a 0.70% en peso de tesofensina.

Preferiblemente, los excipientes farmacéuticamente aceptables en el núcleo de la tableta consisten en o consisten esencialmente en hidroxipropilcelulosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, o una combinación de los mismos, y opcionalmente un solvente. Mediante la selección cuidadosa de estos excipientes y evitando las povidonas y el polietilenglicol en el núcleo de la tableta, pueden obtenerse tabletas muy estables. Los experimentos han demostrado de manera inesperada que formular tesofensina con povidona y PEG resulta en la degradación de la Tesofensina con el transcurso del tiempo.

Las tabletas pueden comprender de 0.25 mg a 1.0 mg de tesofensina, medida como base libre.

La tesofensina puede constituir de 0.30% a 0.70% en peso del peso total de la composición, los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden constituir de 96% a 98% en peso del peso total de la composición, y la película de recubrimiento puede constituir de 2% a 3% en peso del peso total de la composición.

Ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables para usar en las tabletas de la invención incluyen uno o más del grupo que consiste en cargas, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes y solventes.

La película de recubrimiento de las tabletas de la invención puede comprender uno o más del grupo que consiste en agentes de recubrimiento, plastificantes, solventes, deslizantes y pigmentos.

La tesofensina utilizada en la presente puede ser la base libre o una sal de tesofensina, preferiblemente, citrato de tesofensina.

En otra modalidad, la presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas estables de tesofensina que comprenden cantidades terapéuticamente efectivas de tesofensina, o sales farmacéuticamente aceptables o derivados de la misma, en mezcla íntima con excipientes farmacéuticamente aceptables, útiles para la preparación de medicamentos indicados para la prevención y el tratamiento de sobrepeso, obesidad y diabetes mellitus tipo 2.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es un gráfico que muestra el perfil de disolución para dos composiciones farmacéuticas de tesofensina formuladas como tabletas recubiertas con una potencia de dosis de 0.25 mg.

La Figura 2 es un gráfico que muestra el perfil de disolución para dos composiciones farmacéuticas de tesofensina formuladas como tabletas recubiertas con una potencia de dosis de 0.5 mg.

La Figura 3 es un gráfico que muestra el perfil de disolución para dos composiciones farmacéuticas de tesofensina formuladas como tabletas recubiertas con una potencia de dosis de 1.0 mg.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los términos técnicos de esta descripción y de las reivindicaciones se utilizan con el significado comúnmente entendido por un técnico con conocimientos promedio en el campo técnico al cual pertenece la presente invención, a menos que se indique de otra manera.

Tal y como se utiliza en la presente invención, la expresión “principio activo” se refiere a las sustancias que tienen un efecto terapéutico. Específicamente, el principio activo es tesofensina, abarcando además a las sales, derivados y formas farmacéuticamente aceptables y activas de la misma. Se entenderá que las expresiones “droga” y “sustancia activa” son sinónimos de “principio activo”.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” se utiliza en la presente para referirse a un material que

es seguro para administración oral y que posee la función o actividad deseada sin tener efectos indeseables tóxicos o biológicos, o interacciones perniciosas con cualquiera de los ingredientes de la composición.

La expresión “farmacéuticamente activo”, como se utiliza en la presente, se refiere a un material que posee el efecto farmacológico deseado.

5 La expresión “cantidad efectiva” como se utiliza en la presente indica que el ingrediente está presente en una cantidad que no es tóxica y que es efectiva para producir el efecto deseado.

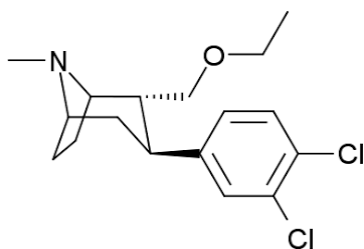
Como se utiliza en la presente, la expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” indica que el principio activo en la composición está presente en una cantidad que no es tóxica y que es efectiva para producir el efecto farmacológico deseado. Se entenderá que la “cantidad terapéuticamente efectiva” del principio activo
10 se refiere a la cantidad del principio activo como base libre, y no a la cantidad de sales o derivados del principio activo que se agregan a la composición.

La expresión “potencia de dosis” se utiliza en la presente para referirse a la cantidad de ingrediente activo medido como unidades de concentración. Se entenderá que “potencia de dosis” se refiere a la cantidad del principio activo como base libre, y no a la cantidad de sales o derivados del principio activo que se
15 agregan a la composición.

La expresión “excipiente” se utiliza en la presente para referirse a una sustancia farmacológicamente inactiva que sirve como medio para incorporar uno o más principios activos durante el proceso de fabricación de un producto. Se entenderá que el término “excipiente” abarca al término “vehículo”.

La expresión “tesofensina”, como se utiliza en la presente invención, se refiere al compuesto representado por la Fórmula I de nombre sistémico (3S,4R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-(etoximetil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano, y de fórmula molecular $C_{17}H_{23}Cl_2NO$. Se entenderá que el término “tesofensina”
20 abarca la entidad química especificada, así como sales, derivados o formas farmacéuticamente aceptables de la misma.

25

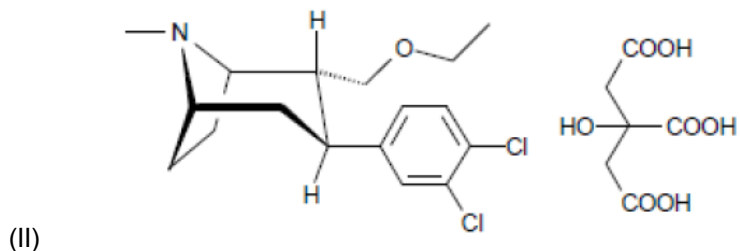


(I)

30

La expresión “sales” se utiliza en la presente para referirse a las sales del compuesto de la Fórmula I que son seguras y efectivas para administración oral, y que poseen actividad farmacológica, incluyendo pero no estando limitadas a, sales de adición de ácido y sales de adición de bases.

La expresión “citrato de tesofensina” o “sal de citrato de tesofensina”, como se utiliza en la presente, se
35 refiere al compuesto representado por la Fórmula II de nombre sistémico (1S,3S,4R,5R)-3-(3,4-diclorofenil)-4-(etoximetil)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano; ácido 2-hidroxipropan-1,2,3-tricarboxílico, y de fórmula molecular $C_{23}H_{31}Cl_2NO_8$.



La expresión “estable”, como se utiliza en la presente, se refiere a una composición farmacéutica que mantiene una condición farmacéuticamente aceptable durante un período prolongado, por ejemplo por lo menos 6 meses, preferiblemente por al menos un año, tal como dos años y más preferiblemente por lo menos tres años, durante los cuales la composición es almacenada a temperatura ambiente y baja humedad.

La expresión “aglutinante” tal como se utiliza en la presente es un excipiente farmacéuticamente aceptable que tiene la propiedad de mantener la cohesión de la tableta luego de la compresión de la tableta. Un aglutinante proporciona a la tableta su resistencia mecánica requerida y además contribuye a su volumen (“carga”) ya que usualmente está presente en cantidades significativas.

La expresión “carga” o “agente de volumen” tal como se utiliza en la presente es un excipiente farmacéuticamente aceptable que contribuye al volumen de la tableta. Las cargas son usadas a menudo para dar volumen a drogas farmacéuticamente potentes, de modo que la tableta alcance un cierto tamaño y pueda ser manipulada por los pacientes. Algunos componentes de tabletas pueden servir a la vez como una “carga” y como un “aglutinante”.

La expresión “desintegrante” tal como se utiliza en la presente es un excipiente farmacéuticamente aceptable que sirve para expandir y disolver la tableta cuando se moja, haciendo que la tableta se desintegre en el tracto digestivo.

La expresión “lubricante” tal como se utiliza en la presente es un excipiente farmacéuticamente aceptable que sirve para evitar que los ingredientes se aglutinen entre si y que se adhieran a superficies durante el proceso de mezclado y formación de las tabletas.

Compatibilidad droga-excipientes

Se llevó a cabo un estudio de compatibilidad con el objetivo de determinar la estabilidad química de mezclas binarias de tesofensina y excipientes farmacéuticamente aceptables. Se observó incompatibilidad con los siguientes excipientes: povidona, crospovidona, copovidona, macrogol 400, macrogol 6000, estearato de magnesio, dióxido de titanio y posiblemente dióxido de silicio coloidal.

Se observó una inesperada degradación oxidativa a N-óxidos en el caso de las povidonas y los macrogols. Las povidonas deberían evitarse en formas de dosificación sólida comerciales de tesofensina.

Para el caso de los macrogols, la mayor descomposición se observó con el macrogol 400. Dado que los macrogols son comúnmente empleados como plastificantes en las películas de recubrimiento, se espera que éste tendrá un contacto limitado con el principio activo. Sin embargo, se recomienda el uso de macrogol 6000 como agente plastificante toda vez que el mismo mostró una descomposición significativa sólo a una temperatura de almacenamiento de 60°C, mientras que se observó un grado de descomposición considerable con macrogol 400.

De manera inesperada, además se identificó incompatibilidad con el dióxido de silicio coloidal, aunque también se vio que su presencia puede no ser relevante en una composición farmacéutica de tesofensina.

En cuanto al estearato de magnesio, el grado de descomposición fue bajo sin importar las condiciones de almacenamiento, y el bajo contenido de este excipiente en una formulación de dosificación oral, tal como en una tableta, podría considerarse aceptable. Estudios de estabilidad acelerados y a largo plazo con formulaciones orales que comprendían estearato de magnesio confirmaron que este excipiente en bajas cantidades no inicia una descomposición significativa.

Se encontró que el dióxido de titanio provoca una extendida descomposición bajo condiciones muy secas (40°C y aproximadamente 0% de humedad relativa). Por consiguiente, este excipiente sólo es empleado en pequeñas cantidades como pigmento blanco en una película de recubrimiento, lo que limita el contacto con la droga, lo que también fue sustentado por estudios de estabilidad a largo plazo y acelerados.

Composiciones farmacéuticas

Se prefiere la administración oral de las composiciones farmacéuticas. Una composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del principio activo para administración oral, en donde la administración oral está adaptada para tener la forma de cualquiera de las siguientes: tableta, cápsula de gelatina blanda, cápsula de gelatina dura, polvo dispersable, gránulo, suspensión, elíxir, líquido de dispersión, o cualquier forma farmacéutica razonablemente adaptada para la administración oral. En una modalidad de la presente invención se prefieren cápsulas y tabletas como formas de administración oral, más preferiblemente tabletas recubiertas por una película.

Se prefieren las composiciones de liberación inmediata ya que la vida media *in-vivo* del principio activo está en la variación de días.

Habiendo establecido la compatibilidad de los excipientes, en una modalidad preferida de la presente invención se seleccionan excipientes farmacéuticamente aceptables para la preparación de una composición estable de tesofensina. A continuación se describen ejemplos no limitativos de excipientes farmacéuticamente aceptables y disponibles comercialmente, adecuados para la formulación de una composición estable de tesofensina.

En una modalidad preferida, se seleccionó monohidrato de lactosa como la carga principal ya que la lactosa tiene excelentes características de compresión y resultó ser compatible con el principio activo. Se seleccionó celulosa microcristalina como carga de una mezcla final dado que la celulosa microcristalina es superior a monohidrato de lactosa respecto a la dureza de las tabletas y variación de dureza de las tabletas. Además, la celulosa microcristalina demostró ser compatible con el principio activo. Se seleccionó hidroxipropilcelulosa como aglutinante debido a su compatibilidad con el principio activo. La cantidad de aglutinante fue la adecuada para proporcionar suficiente resistencia al aplastamiento y plasticidad a los gránulos. Se seleccionó croscarmelosa sódica como desintegrante por ser un desintegrante efectivo y haber demostrado ser compatible con el principio activo. La cantidad de croscarmelosa sódica fue suficiente para proporcionar la desintegración deseada. La cantidad de estearato de magnesio seleccionada fue suficiente para evitar la adhesión a la tableteadora durante la compresión. Se seleccionó etanol como co-solvente en el líquido de granulación para mejorar las propiedades de secado del granulado, dado que el etanol se evapora fácilmente. La solubilidad del ingrediente activo se incrementó además en mezclas de etanol/agua, en

comparación con agua o etanol puros.

Así, en una modalidad preferida, un núcleo de tableta seco comprende o consiste en tesofensina, monohidrato de lactosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio, y opcionalmente cualquiera de agua y etanol no evaporados.

5 Para el recubrimiento se seleccionó macrogol 6000 como agente plastificante. Los estudios de compatibilidad demostraron que los macrogles son incompatibles con el principio activo, aunque la incompatibilidad resultó ser dependiente de la longitud de la cadena del polímero. Mientras más corta es la cadena, menos compatible resulta el macrogol con el principio activo. El macrogol 6000 de las formulaciones farmacéuticas de la presente invención está presente sólo en la suspensión de recubrimiento, y en cantidades
10 bajas, por lo que se encontró que el macrogol 6000 puede ser empleado como agente plastificante. Similarmente, se encontró que el dióxido de titanio puede ser aplicado como pigmento aun cuando resultó ser incompatible con el principio activo. Se seleccionó dióxido de hierro para brindar el color final deseado de las tabletas recubiertas.

De conformidad con una modalidad, se desarrollan formulaciones farmacéuticas de tesofensina como
15 tabletas recubiertas con diferentes potencias de dosis basadas en la selección de excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad, los excipientes farmacéuticamente aceptables son hidroxipropilcelulosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, y estearato de magnesio. Más preferiblemente, el núcleo de la tableta consiste en o consiste esencialmente en tesofensina,
20 hidroxipropilcelulosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, y estearato de magnesio. Opcionalmente, el núcleo de la tableta puede comprender cualquier solvente residual tal como agua o alcohol, que no se haya evaporado.

Así, la parte del núcleo de la tableta seca puede comprender:

- a) 90-98% en peso de aglutinante y carga, tal como 93-97%, tal como 95-96%;
- 25 b) 1-3% en peso de desintegrante, tal como 1.5-2.5%;
- c) 0.5-1.5% en peso de lubricante, tal como 0.75-1%; y
- d) 0.5-1.5% en peso de aglutinante, tal como 0.75-1.25%.

La parte del núcleo de la tableta seca puede comprender:

- a) 40-80% en peso de carga, tal como 50-80%, tal como 60-70%, tal como 66-67%;
- 30 b) 20-60% en peso de carga/aglutinante, tal como 40-60% en peso, tal como 25-35%;
- c) 1-3% en peso de desintegrante, tal como 1.5-2.5%;
- d) 0.5-1.5% en peso de lubricante, tal como 0.75-1%; y
- e) 0.5-1.5% en peso de aglutinante, tal como 0.75-1.25%.

Preferiblemente, los excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados para el núcleo de la tableta
35 son hidroxipropilcelulosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, y estearato de magnesio. Estos excipientes proveen una combinación de estabilidad al principio activo y a la tableta.

El núcleo de la tableta puede consistir o puede consistir esencialmente de tesofensina, hidroxipropilcelulosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, y estearato de magnesio.

En modalidades de la presente descripción la parte del núcleo de la tableta seca comprende:

- a) 90-98% en peso de lactosa, por ejemplo, monohidrato de lactosa, y celulosa, tal como celulosa microcristalina, tal como 93-97%, tal como 95-96%;
- b) 1-3% en peso de croscarmelosa sódica, tal como 1.5-2.5%;
- 5 c) 0.5-1.5% en peso de estearato de magnesio, tal como 0.75-1%; y
- d) 0.5-1.5% en peso de hidroxipropilcelulosa, tal como 0.75-1.25%.

En modalidades de la presente descripción el núcleo de la tableta comprende:

- a) 90-98% en peso de monohidrato de lactosa, y celulosa microcristalina, tal como 93-97%, tal como 95-96%;
- 10 b) 1-3% en peso de croscarmelosa sódica, tal como 1.5-2.5%;
- c) 0.5-1.5% en peso de estearato de magnesio, tal como 0.75-1%; y
- d) 0.5-1.5% en peso de hidroxipropilcelulosa, tal como 0.75-1.25%; y
- e) tesofensina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otras modalidades, la parte del núcleo de la tableta seca comprende o consiste en:

- 15 a) 40-80% en peso de lactosa, por ejemplo, monohidrato de lactosa, tal como 40-70%, tal como 50-80%, tal como 60-70%, tal como 66-67%;
- b) 20-50% en peso de celulosa microcristalina, tal como 20-40% tal como 25-35%;
- c) 1-3% en peso de croscarmelosa sódica, tal como 1.5-2.5%;
- d) 0.5-1.5% en peso de estearato de magnesio, tal como 0.75-1%;
- 20 e) 0.5-1.5% en peso de hidroxipropilcelulosa, tal como 0.75-1.25%; y
- f) tesofensina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En modalidades, el núcleo de la tableta consiste en:

- a) 40-80% en peso de lactosa, por ejemplo, monohidrato de lactosa, tal como 40-70%, tal como 50-80%, tal como 60-70%, tal como 66-67%;
- 25 b) 20-50% en peso de celulosa microcristalina, tal como 20-40% tal como 25-35%;
- c) 1-3% en peso de croscarmelosa sódica, tal como 1.5-2.5%;
- d) 0.5-1.5% en peso de estearato de magnesio, tal como 0.75-1%; y
- e) 0.5-1.5% en peso de hidroxipropilcelulosa, tal como 0.75-1.25%;
- f) tesofensina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- 30 La película de recubrimiento puede estar hecha de hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol 6,000, talco, y óxido de hierro, o puede ser una película de recubrimiento disponible comercialmente tal como Opadry u otras.

- En otra modalidad, la película de recubrimiento consiste esencialmente en hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol 6,000, talco, y óxido de hierro. Opcionalmente, la película puede comprender cualquier
- 35 solvente residual tal como agua o alcohol, que no se haya evaporado.

Debido a las incompatibilidades de droga mencionadas, el núcleo de la tableta preferiblemente no comprende povidona (polivinilpirrolidona, PVP), crospovidona, (polivinilpolipirrolidona, PVPP), copovidona (copolímero de polivinilpirrolidona y acetato de vinilo), macrogol (polietilenglicol, PEG), y dióxido de titanio. Aún adicionalmente, el núcleo de la tableta puede no comprender dióxido de silicio coloidal.

De manera adecuada, la tesofensina es citrato de tesofensina.

En algunas modalidades, la tesofensina es el único principio activo en las composiciones farmacéuticas. En otras modalidades, las composiciones farmacéuticas no comprenden ningún beta-bloqueante.

5 En una modalidad preferida, las composiciones farmacéuticas de tesofensina están formuladas como tabletas recubiertas con una potencia de dosis de 0.25 mg, 0.5 mg y 1.0 mg. Los métodos para preparar las composiciones farmacéuticas se describen a continuación.

Las tabletas recubiertas pueden ser almacenadas en envases blíster típicos, tal como blísteres de PVC/PVCD-aluminio, y en botellas plásticas tales como botellas de HDPE para almacenamiento prolongado.

10 Método para preparar tabletas recubiertas

Los excipientes utilizados en la preparación de las composiciones farmacéuticas están disponibles comercialmente. La síntesis del principio activo, Tesofensina, sigue las enseñanzas de la WO 2005/073228.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden prepararse mediante el uso de técnicas farmacéuticas convencionales y aceptables. En una modalidad preferida, las composiciones 15 farmacéuticas de tesofensina se formulan como tabletas recubiertas.

En una modalidad de la presente invención las tabletas recubiertas se manufacturan de la siguiente manera: el principio activo y la hidroxipropilcelulosa se disuelven en una mezcla de agua/etanol (líquido de granulación). Se premezcla el monohidrato de lactosa en una mezcladora de alta cizalla utilizando la hélice. La mezcla de lactosa es humedecida con la mezcla líquida de granulación por rociado bajo operación 20 constante de la hélice. El secado del granulado se lleva a cabo utilizando un secador de lecho fluido. El granulado es tamizado. Se tamizan la croscarmelosa sódica y la celulosa microcristalina, y se pre-mezcla con el producto intermedio granulado. Se tamiza estearato de magnesio y se lo agrega a la mezcla premezclada. La mezcla final es tableteada empleando una prensa giratoria para tabletas. Las tabletas son recubiertas rociando la suspensión de recubrimiento sobre los núcleos de tableta empleando un bombo de recubrimiento, 25 formando así las tabletas recubiertas por película.

De manera acorde se provee un proceso para preparar la composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el proceso comprende las etapas de:

a) formar un núcleo de tableta que comprende tesofensina y excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la tesofensina constituye desde 0.40% a 0.70% en peso del peso total de la 30 composición, los excipientes farmacéuticamente aceptables constituyen desde 96% a 97% en peso del peso total de la composición; y

b) formar una tableta recubierta por película mediante el rociado de la película de recubrimiento sobre el núcleo de tableta, en donde la película de recubrimiento constituye desde 2% a 3% en peso del peso total de la composición.

35 Preferiblemente el método comprende formar un núcleo de tableta mediante:

a) disolver tesofensina e hidroxipropilcelulosa en un líquido de granulación para obtener una mezcla líquida de granulación;

b) humedecer monohidrato de lactosa con la mezcla líquida de granulación;

c) secar y tamizar el granulado humedecido;

d) mezclar el granulado con croscarmelosa sódica, celulosa microcristalinas y estearato de magnesio; y

e) formar núcleos de tabletas con la mezcla final.

La película de recubrimiento puede comprender o consistir esencialmente en hipromelosa, macrogol 5 6000, dióxido de titanio, talco, y óxido de hierro.

La tesofensina puede ser citrato de tesofensina.

En algunas modalidades la tesofensina es el único principio activo en la tableta. En otras modalidades, la tableta no comprende ningún beta-bloqueante.

Usos clínicos

10 Las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente pueden usarse para preparar medicamentos indicados para la prevención y el tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo que consiste en: sobrepeso, obesidad y una o más comorbilidades asociadas.

En una modalidad preferida las composiciones se usan para preparar medicamentos indicados para prevenir y tratar uno o más trastornos seleccionados del grupo que consiste en: sobrepeso, obesidad y una o 15 más comorbilidades asociadas, en donde la una o más comorbilidades asociadas se seleccionan del grupo que consiste en diabetes mellitus tipo 2, síndrome de hipoventilación por obesidad, síndrome de apnea de sueño obstructiva, hipertensión, enfermedad cardiovascular, algunos tipos de neoplasia, enfermedad degenerativa de las articulaciones, dislipidemia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, colelitiasis, hígado graso, infertilidad, síndrome de ovario poliquístico, incontinencia urinaria, nefrolitiasis, algunos tipos de cáncer, 20 insuficiencia venosa, fibrilación atrial, fallo cardíaco congestivo, e hipertensión intracraneana benigna. Más preferiblemente, las composiciones se utilizan en la preparación de medicamentos indicados para prevenir y tratar una o más de las enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en: sobrepeso, obesidad, y una o más comorbilidades asociadas, en donde la una o más comorbilidad asociada es diabetes mellitus tipo 2.

Las composiciones pueden administrarse a través de cualquier forma apropiada capaz de poner en 25 contacto la droga con el sitio de acción de la droga en un sujeto.

Las composiciones farmacéuticas son útiles para preparar medicamentos indicados para prevenir y tratar el sobrepeso, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. La dosis diaria dependerá de factores tales como los requerimientos del sujeto y la enfermedad a ser tratada. La dosis diaria de las composiciones descritas en la presente puede administrarse a un sujeto que necesita las composiciones como una única dosis o como 30 múltiples dosis.

En una modalidad las formas de administración oral preferidas son unidades discretas, cada una de las cuales contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de principio activo, tal como tabletas o cápsulas. En una modalidad preferida, se provee una composición farmacéutica de tesofensina formulada como tabletas recubiertas.

35 En otra modalidad preferida, las composiciones farmacéuticas de tesofensina útiles en la preparación de medicamentos usados para prevenir y tratar el sobrepeso, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, comprenden tesofensina en una cantidad terapéuticamente efectiva. Más preferiblemente, las composiciones farmacéuticas de tesofensina útiles para preparar medicamentos usados para prevenir y tratar el sobrepeso, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, comprenden tesofensina en una cantidad en la variación de desde

0.40% a 0.70% p/p.

En una modalidad preferida, las composiciones farmacéuticas de tesofensina útiles para preparar medicamentos usados para prevenir y tratar el sobrepeso, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, comprenden tesofensina como citrato de tesofensina en una cantidad en la variación de desde 0.40% a 0.70% p/p.

En una modalidad preferida, las composiciones farmacéuticas de tesofensina útiles para preparar medicamentos usados para prevenir y tratar el sobrepeso, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, tienen una potencia de dosis en la variación de entre 0.25 mg a 1.0 mg. Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas de tesofensina útiles para preparar medicamentos usados para prevenir y tratar el sobrepeso, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, tienen una potencia de dosis de 0.25 mg, 0.5 mg, o 1.0 mg.

Puntos numerados

A continuación se describe la invención como puntos numerados:

1. Una composición farmacéutica estable formulada para ser administrable por vía oral, caracterizada porque la composición farmacéutica comprende una tableta recubierta que comprende:

a) un núcleo de tableta que comprende tesofensina en mezcla íntima con excipientes farmacéuticamente aceptables; y

b) una película de recubrimiento;

en donde la tableta recubierta comprende desde 0.30% a 0.70% en peso de tesofensina.

2. La composición farmacéutica de conformidad con el punto 1, en donde la tesofensina constituye desde 0.30% a 0.70% en peso del peso total de la composición, los excipientes farmacéuticamente aceptables constituyen desde 96% a 98% en peso del peso total de la composición, y la película de recubrimiento constituye desde 2% a 3% en peso del peso total de la composición.

3. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de los puntos anteriores, en donde los excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden uno o más del grupo que consiste en carga, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes y solventes.

4. La composición farmacéutica de conformidad con el punto 3, en donde la carga se selecciona de lactosa, tal como monohidrato de lactosa, y celulosa, tal como celulosa microcristalina.

5. La composición farmacéutica de conformidad con el punto 3, en donde el aglutinante se selecciona de celulosa, tal como celulosa microcristalina, e hidroxipropilcelulosa.

6. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de los puntos 3-5, en donde el desintegrante es croscarmelosa sódica.

7. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de los puntos 3-6, en donde el lubricante es estearato de magnesio.

8. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de los puntos 3-7, en donde el solvente se selecciona de agua y etanol, preferiblemente en donde el solvente ha sido evaporado a sequedad.

9. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de los puntos anteriores 3-8, en donde la parte del núcleo de la tableta seca comprende

a) 90-98% en peso de aglutinante y carga, tal como 93-97%, tal como 95-96%;

- b) 1-3% en peso de desintegrante, tal como 1.5-2.5%;
- c) 0.5-1.5% en peso de lubricante, tal como 0.75-1%; y
- d) 0.5-1.5% en peso de aglutinante, tal como 0.75-1.25%.

10. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de los puntos anteriores 3-9, en donde la parte del núcleo de la tableta seca comprende

- a) 40-80% en peso de carga, tal como 50-80%, tal como 60-70%, tal como 66-67%;
- b) 20-60% en peso de carga/aglutinante, tal como 40-60% en peso, tal como 25-35%;
- c) 1-3% en peso de desintegrante, tal como 1.5-2.5%;
- d) 0.5-1.5% en peso de lubricante, tal como 0.75-1%; y
- e) 0.5-1.5% en peso de aglutinante, tal como 0.75-1.25%.

11. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de los puntos anteriores, en donde los excipientes farmacéuticamente aceptables son hidroxipropilcelulosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, y estearato de magnesio.

12. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de los puntos anteriores, en donde el núcleo de tableta consiste en o consiste esencialmente en tesofensina, hidroxipropilcelulosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, y estearato de magnesio.

13. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de los puntos anteriores 3-10, en donde la parte del núcleo de la tableta seca comprende

- a) 90-98% en peso de lactosa, por ejemplo, monohidrato de lactosa, y celulosa, tal como celulosa microcristalina tal como 93-97%, tal como 95-96%;
- b) 1-3% en peso de croscarmelosa sódica, tal como 1.5-2.5%;
- c) 0.5-1.5% en peso de estearato de magnesio, tal como 0.75-1%; y
- d) 0.5-1.5% en peso de hidroxipropilcelulosa, tal como 0.75-1.25%.

14. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de los puntos anteriores 3-11, en donde la parte del núcleo de la tableta seca comprende

- a) 40-80% en peso de lactosa, por ejemplo, monohidrato de lactosa, tal como 40-70%, tal como 50-80%, tal como 60-70%, tal como 66-67%;
- b) 20-50% en peso de celulosa microcristalina, tal como 20-40% tal como 25-35%;
- c) 1-3% en peso de croscarmelosa sódica, tal como 1.5-2.5%;
- d) 0.5-1.5% en peso de estearato de magnesio, tal como 0.75-1%; y
- e) 0.5-1.5% en peso de hidroxipropilcelulosa, tal como 0.75-1.25%.

15. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de los puntos anteriores 3-10, en donde el núcleo de tableta consiste en:

- a) 90-98% en peso de lactosa, por ejemplo, monohidrato de lactosa, y celulosa, tal como celulosa microcristalina tal como 93-97%, tal como 95-96%;
- b) 1-3% en peso de croscarmelosa sódica, tal como 1.5-2.5%;
- c) 0.5-1.5% en peso de estearato de magnesio, tal como 0.75-1%;
- d) 0.5-1.5% en peso de hidroxipropilcelulosa, tal como 0.75-1.25%; y
- e) tesofensina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

16. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de los puntos anteriores 3-11, en donde el núcleo de tableta consiste en:

a) 40-80% en peso de lactosa, por ejemplo, monohidrato de lactosa, tal como 40-70%, tal como 50-80%, tal como 60-70%, tal como 66-67%;

5 b) 20-50% en peso de celulosa microcristalina, tal como 20-40% tal como 25-35%;

c) 1-3% en peso de croscarmelosa sódica, tal como 1.5-2.5%;

d) 0.5-1.5% en peso de estearato de magnesio, tal como 0.75-1%; y

e) 0.5-1.5% en peso de hidroxipropilcelulosa, tal como 0.75-1.25%; y

f) tesofensina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 17. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de los puntos anteriores, en donde la película de recubrimiento comprende uno o más del grupo que consiste en agentes de recubrimiento, plastificantes, solventes, deslizantes y pigmentos.

18. La composición farmacéutica de conformidad con el punto 17, en donde el agente de recubrimiento es hipromelosa.

15 19. La composición farmacéutica de conformidad con el punto 17-18, en donde el plastificante es macrogol, preferiblemente un macrogol con un peso molecular superior a 2,000, tal como macrogol 6,000.

20. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de los puntos 17-19, en donde el deslizante es talco.

20 21. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de los puntos 17-20, en donde el pigmento se selecciona de óxido de titanio y óxido de hierro.

22. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de los puntos 17-21, en donde el solvente se selecciona de agua y etanol, preferiblemente en donde el solvente ha sido evaporado a sequedad.

25 23. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de los puntos 17-22, en donde la película de recubrimiento seca comprende:

a. 30-70% en peso de agente de recubrimiento, tal como 40-60%, tal como 45-55%;

b. 2.5-10% en peso de plastificante, tal como 3-8%, tal como 4-6%;

c. 20-40% en peso de pigmento, tal como 25-35%; y

d. 10-20% de deslizante, tal como 12.5-17.5%.

30 24. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de los puntos 17-22, en donde la película de recubrimiento seca comprende:

a. 30-70% en peso de hipromelosa, tal como 40-60%, tal como 45-55%;

b. 2.5-10% en peso de macrogol 6,000, tal como 3-8%, tal como 4-6%;

c. 20-30% en peso de óxido de titanio;

35 d. 2.5-7.5% en peso de óxido de hierro; y

e. 10-20% de talco, tal como 12.5-17.5%.

25. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de los puntos anteriores, en donde la película de recubrimiento comprende hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol 6,000, talco, y óxido de hierro.

26. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de los puntos anteriores, en donde la película de recubrimiento consiste esencialmente en hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol 6,000, talco, y óxido de hierro.

27. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de los puntos anteriores, en donde el núcleo de tableta no comprende povidona (polivinilpirrolidona, PVP), crospovidona (polivinilpolipirrolidona, PVPP), copovidona (copolímero de polivinilpirrolidona y acetato de vinilo), macrogol (polietilenglicol, PEG), y dióxido de titanio, opcionalmente en donde el núcleo de tableta además no comprende dióxido de silicio coloidal.

28. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de los puntos anteriores, en donde la tesofensina es citrato de tesofensina.

29. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de los puntos anteriores, en donde la tesofensina es el único principio activo.

30. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de los puntos anteriores, la cual no comprende ningún beta-bloqueante.

31. Un procedimiento para preparar la composición de conformidad con cualquiera de los puntos anteriores, en donde el proceso comprende las etapas de:

a) formar un núcleo de tableta el cual comprende tesofensina y excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la tesofensina constituye desde 0.30% a 0.70% en peso del peso total de la composición, los excipientes farmacéuticamente aceptables constituyen desde 96% a 98% en peso del peso total de la composición; y

b) formar una tableta recubierta por película mediante el rociado de la película de recubrimiento sobre el núcleo de tableta, en donde la película de recubrimiento constituye desde 2% a 3% en peso del peso total de la composición.

32. El método del punto 31, el cual comprende formar un núcleo de tableta mediante:

a) disolver tesofensina y un aglutinante en un líquido de granulación para obtener una mezcla líquida de granulación;

b) humedecer una carga con la mezcla líquida de granulación;

c) secar y tamizar el granulado mojado;

d) mezclar el granulado con el desintegrante, carga/aglutinante, y lubricante; y

e) formar núcleos de tabletas con la mezcla final.

33. El método de cualquiera de los puntos 31 ó 32, en donde el líquido de granulación comprende agua y etanol.

34. El método de cualquiera de los puntos 31 a 33, en donde la película de recubrimiento comprende hipromelosa, macrogol 6000, dióxido de titanio, talco, y óxido de hierro.

35. El método de cualquiera de los puntos 31 a 34, en donde el núcleo de tableta comprende tesofensina, hidroxipropilcelulosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, y estearato de magnesio.

36. El método de cualquiera de los puntos 31 a 34, en donde el núcleo de tableta consiste en tesofensina, hidroxipropilcelulosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, y

estearato de magnesio.

37. El método de cualquiera de los puntos 31 a 35, en donde el núcleo de tableta no comprende povidona (polivinilpirrolidona, PVP), crospovidona (polivinilpolipirrolidona, PVPP), copovidona (copolímero de polivinilpirrolidona y acetato de vinilo), macrogol (polietilenglicol, PEG), y dióxido de titanio, opcionalmente en donde el núcleo de tableta además no comprende dióxido de silicio coloidal.

38. El método de cualquiera de los puntos 31 a 36, en donde la tesofensina es citrato de tesofensina.

39. El método de cualquiera de los puntos 31 a 38, en donde la tesofensina es el único principio activo en la tableta.

40. El método de cualquiera de los puntos 31 a 39, en donde la tableta no comprende ningún beta-bloqueante.

41. El uso de la composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de los puntos 1-30 para preparar un medicamento para prevenir y tratar el sobrepeso y la obesidad, y comorbilidades asociadas.

42. El uso de conformidad con el punto 41, en donde la comorbilidad asociada es diabetes mellitus tipo 2.

43. El uso de conformidad con el punto 41 ó 42, en donde el medicamento está adaptado para proporcionar una dosis de 0.25 a 1.0 mg de tesofensina, medida como base libre, por tableta.

Los ejemplos que siguen ilustran aspectos de la presente descripción pero no deben ser entendidos como limitantes. Los ejemplos 1, 2 y 3 enseñan composiciones estables novedosas que comprenden tesofensina y excipientes farmacéuticamente aceptables, y métodos para preparar las composiciones.

Ejemplo 1 (Composición A)

Se desarrollaron tabletas de tesofensina recubiertas, con una potencia de dosis de 0.25 mg, 0.5 mg y 1.0 mg en base a la selección de excipientes farmacéuticamente aceptables. La formulación cualitativa y cuantitativa de la tableta recubierta se muestra en la tabla 1.

Debido al bajo contenido del principio activo se desarrolló un proceso de granulación para su preparación en donde el principio activo se disolvió en un fluido de granulación con el fin de alcanzar una adecuada uniformidad de contenido en las tabletas. En el método de fabricación se empleó la granulación por vacío en un único recipiente en donde los pasos de granulación y secado se realizaron en el mismo equipo. La mezcla final para tabletas recubiertas de 0.25 mg contiene 0.44% de tesofensina. La mezcla final para tabletas recubiertas de 0.5 mg y 1.0 mg contiene 0.66% de tesofensina, lo que permite utilizar el mismo procedimiento de manufactura para el granulado sin importar la potencia de dosis diferente de las tabletas. La diferenciación entre 0.5 mg y 1.0 mg se logra mediante el tamaño de las herramientas y la masa de la tableta durante la compresión de la tableta. La compresión se realizó con una prensa de tabletas giratoria. Se utilizó el tamaño físico de la tableta para distinguir entre las potencias de dosis. Las tabletas fueron recubiertas con una solución acuosa/suspensión que contenía dióxido de hierro y dióxido de titanio con el fin de mejorar la estabilidad fisicoquímica. Los núcleos de las tabletas se recubrieron utilizando un bombo de recubrimiento.

Tabla 1. Composición cualitativa y cuantitativa de tabletas recubiertas de tesofensina. Composición A.

Composición	0.25 mg	0.5 mg	1.0 mg	Función
	mg/tableta	mg/tableta	mg/tableta	
Diámetro de la tableta	6 mm	7 mm	9 mm	
Núcleo de la tableta				
Tesofensina#	0.3963	0.7930	1.5850	Activo
Monohidrato de lactosa	59.2290	78.7070	157.4150	Carga
Celulosa microcristalina	27.0000	36.0000	72.0000	Carga/Aglutinante
Hidroxipropilcelulosa	0.9000	1.2000	2.4000	Aglutinante
Croscarmelosa sódica	1.8000	2.4000	4.8000	Desintegrante
Estearato de magnesio	0.6750	0.9000	1.8000	Lubricante
Etanol 96%*	(10.06)	(13.440)	(26.880)	Solvente
Agua purificada*	(6.71)	(8.960)	(17.920)	Solvente
Película de recubrimiento				
Hipromelosa	1.2500	1.5000	2.5000	Agente de recubrimiento
Macrogol 6000	0.1250	0.1500	0.2500	Plastificante
Dióxido de titanio	0.6240	0.7500	1.2500	Pigmento
Talco	0.3750	0.4500	0.7500	Deslizante
Óxido de hierro	0.1250	0.1500	0.2500	Pigmento
Agua*	(17.008)	(20.400)	(34.00)	Solvente
Total	92.5	123.0	245.0	

Agregada como citrato de tesofensina, y corresponde a una potencia de dosis de 0.25 mg, 0.5 mg o 1.0 mg, respectivamente, de tesofensina como base libre. // * Componentes volátiles.

Ejemplo 2 (Composición B)

Se desarrollaron tabletas de tesofensina recubiertas, con una potencia de dosis de 0.25 mg, 0.5 mg y 1.0 mg en base a la selección de excipientes farmacéuticamente aceptables. La formulación cualitativa y cuantitativa de la tableta recubierta se muestra en la tabla 2.

El método de manufactura de la composición B fue el mismo que el empleado para el desarrollo de la composición A (ejemplo 1), con la diferencia de que el contenido de estearato de magnesio se incrementó levemente para evitar la adhesión a la tableteadora. El proceso de fabricación se modificó además para que la fase intra-granular sólo consistiera de monohidrato de lactosa como carga. La celulosa microcristalina se adicionó sólo en la fase de mezclado final. Este procedimiento aumentó la resistencia al aplastamiento al nivel deseado y en consecuencia redujo la cantidad de granulación.

Tabla 2. Composición cualitativa y cuantitativa de tabletas recubiertas de tesofensina. Composición B.

Composición	0.25 mg	0.5 mg	1.0 mg	Función
Ingrediente	mg/tableta	mg/tableta	mg/tableta	
Diámetro de la tableta	6 mm	7 mm	9 mm	
Núcleo de la tableta				
Tesofensina#	0.3963	0.7926	1.5822	Activo
Monohidrato de lactosa	59.0037	78.4074	156.8148	Carga
Celulosa microcristalina	27.0000	36.0000	72.0000	Carga/Aglutinante
Hidroxipropilcelulosa	0.9000	1.2000	2.4000	Aglutinante
Croscarmelosa sódica	1.8000	2.4000	4.8000	Desintegrante
Estearato de magnesio	0.9000	1.2000	2.4000	Lubricante
Etanol 96%*	(5.2134)	(6.9512)	(13.9024)	Solvente
Agua*	(3.4756)	(4.6341)	(9.2682)	Solvente
Película de recubrimiento				
Hipromelosa	1.2500	1.5000	2.5000	Agente de recubrimiento
Macrogol 6000	0.1250	0.1500	0.2500	Plastificante
Dióxido de titanio	0.6250	0.7500	1.2500	Pigmento
Talco	0.3750	0.4500	0.7500	Deslizante
Óxido de hierro	0.1250	0.1500	0.2500	Pigmento
Agua purificada*	(18.7000)	(22.4400)	(37.4000)	Solvente
Total	92.5	123.0	245.0	

Agregada como citrato de tesofensina, y corresponde a una potencia de dosis de 0.25 mg, 0.5 mg o 1.0 mg, respectivamente, de tesofensina como base libre. // * Componentes volátiles.

Ejemplo 3 (Composición C)

Se desarrollaron tabletas de tesofensina recubiertas, con una potencia de dosis de 0.25 mg, 0.5 mg y 1.0 mg en base a la selección de excipientes farmacéuticamente aceptables. La formulación cualitativa y cuantitativa de la tableta recubierta se muestra en la tabla 3.

El método de preparación de las composiciones A y B se modificó levemente para preparar la composición C. El proceso de granulación se llevó a cabo empleando un mezclador de alta cizalla tradicional, seguido del secado con un secador de lecho fluido. Las tabletas se formaron usando un equipo convencional y se recubrieron con la película de recubrimiento.

Tabla 3. Composición cualitativa y cuantitativa de tabletas recubiertas de tesofensina. Composición C.

Composición	0.25 mg	0.5 mg	1.0 mg	Función
	mg/tableta	mg/tableta	mg/tableta	
Ingrediente	mg/tableta	mg/tableta	mg/tableta	
Diámetro de la tableta	6 mm	7 mm	9 mm	
Núcleo de la tableta				
Tesofensina#	0.3963	0.7926	1.5852	Activo
Monohidrato de lactosa	59.0037	78.4074	156.8148	Carga
Celulosa microcristalina	27.0000	36.0000	72.0000	Carga /Aglutinante
Hidroxipropilcelulosa	0.9000	1.2000	2.4000	Aglutinante
Croscarmelosa sódica	1.8000	2.4000	4.8000	Desintegrante
Estearato de magnesio	0.9000	1.2000	2.4000	Lubricante
Etanol 96%*	(6.02)**	(7.29)**	(16.05)**	Solvente
Agua*	(4.50)	(5.15)	(11.99)	Solvente
Película de recubrimiento				
Hipromelosa	1.2500	1.5000	2.5000	Agente de recubrimiento
Macrogol 6000	0.1250	0.1500	0.2500	Plastificante
Dióxido de titanio	0.5000	0.6000	1.0000	Pigmento
Talco	0.3750	0.4500	0.7500	Deslizante
Óxido de hierro	0.2500	0.3000	0.5000	Pigmento
Agua*	(17.5000)	(21.0000)	(35.0000)	Solvente
Total	92.5	123.0	245.0	

Agregada como citrato de tesofensina, y corresponde a una potencia de dosis de 0.25 mg, 0.5 mg o 1.0 mg, respectivamente, de tesofensina como base libre. // * Componentes volátiles.

Ejemplo 4 (Composición D)

Se desarrollaron tabletas recubiertas de tesofensina recubiertas, con una potencia de dosis de 0.5 mg en base a la selección de excipientes farmacéuticamente aceptables. La formulación cualitativa y cuantitativa de la tableta recubierta se muestra en la tabla 4.

El método de preparación fue similar al método usado para las composiciones A, B y C.

Tabla 4. Composición cualitativa y cuantitativa de tabletas recubiertas de tesofensina. Composición D.

Composición	0.5 mg	Función
	mg/tableta	
Diámetro de la tableta	6 mm	
Núcleo de la tableta		
Tesofensina#	0.3963	Activo
Monohidrato de lactosa	59.004	Carga
Celulosa microcristalina	56.100	Carga/ Aglutinante
Hidroxipropilcelulosa	0.9000	Aglutinante
Croscarmelosa sódica	2.400	Desintegrante
Estearato de magnesio	1.200	Lubricante
Película de recubrimiento		
Opadry BROWN 03F23992	3.000	Película de recubrimiento
Total	123.000	

Perfil de disolución

Las pruebas de disolución indicaron que la tesofensina es un compuesto altamente permeable y fácilmente soluble. El principio activo se disuelve de las tabletas recubiertas dentro de los primeros 30 minutos. Las figuras 1, 2 y 3 muestran los perfiles de disolución para las composiciones de tesofensina B y C con una potencia de dosis de 0.25 mg, 0.5 mg y 1.0 mg.

Pruebas de estabilidad

Se evaluaron las composiciones de las tabletas de tesofensina recubiertas de los ejemplos 1, 2 y 3 con una potencia de dosis de 0.25 mg, 0.5 mg y 1.0 mg para determinar la estabilidad de las mismas. Se midieron los siguientes parámetros durante el ensayo de estabilidad: apariencia (Tabla 5), tasa de disolución (Tabla 6), degradación de tesofensina medida utilizando HPLC (Tabla 7), valoración de tesofensina por HPLC (Tabla 8) y Resistencia a la compresión (Tabla 9). Se evaluó la estabilidad de las tabletas recubiertas almacenadas en blísteres de PVC/PVCD-aluminio y botellas de HDPE.

Los estudios de estabilidad de las tabletas recubiertas almacenadas en blísteres de PVC/PVDC-aluminio demostraron que la apariencia de las tabletas recubiertas no cambió durante el período de la prueba (Tabla 5). Asimismo, no se observaron cambios significativos en los parámetros evaluados: tasa de disolución (Tabla 6), degradación de tesofensina (Tabla 7), valoración de tesofensina (Tabla 8) y Resistencia a la compresión (Tabla 9). Se observó una tendencia de disminución para Resistencia a la compresión, especialmente bajo condiciones aceleradas e intermedias para todas las potencias de dosis y todas las composiciones, sin que la disminución fuera significativa.

Las tabletas recubiertas mostraron tendencia a degradación química cuando se almacenaron en blísteres de PVC/PVDC. Se identificaron dos productos de degradación durante el almacenamiento para todas las condiciones de almacenamiento. Sin embargo, todos los productos de degradación estuvieron por

debajo de los umbrales de identificación y calificación. Todos los parámetros evaluados estuvieron dentro de las especificaciones correspondientes para todas las composiciones, todas las potencias de dosis y todas las condiciones de almacenamiento.

Los estudios de estabilidad para tabletas recubiertas almacenadas en botellas de HDPE demostraron que la apariencia de las tabletas recubiertas no cambió durante el período de ensayo de estabilidad (Tabla 5). Asimismo, no se observaron cambios significativos en los parámetros evaluados: tasa de disolución (Tabla 6), degradación de tesofensina (Tabla 7), valoración de tesofensina (Tabla 8) y Resistencia a la compresión (Tabla 9). Se observó una tendencia de disminución para la resistencia a la compresión, especialmente bajo condiciones aceleradas e intermedias para todas las potencias de dosis, sin que la disminución fuera significativa.

Se identificaron dos productos de degradación durante el período de almacenamiento para todas las condiciones de almacenamiento. Sin embargo, todos los productos de degradación estuvieron por debajo de los umbrales de identificación y calificación. Todos los parámetros evaluados resultaron estar dentro de las especificaciones correspondientes para todas las composiciones, todas las potencias de dosis, y todas las condiciones de almacenamiento.

En otra prueba de estabilidad, las tabletas recubiertas se almacenaron en contenedores abiertos durante 22 horas bajo luz (lámpara de xenón, aproximadamente 1.2 millones de lux/horas) a temperatura y humedad ambiente. Las tabletas recubiertas no mostraron ninguna evidencia de degradación química después de su almacenamiento en contenedores abiertos cuando se las expuso a la luz.

En base a estos descubrimientos, los inventores identificaron que el producto farmacéutico de la presente invención no requiere de ningún tipo de condiciones especiales de almacenamiento.

Los estudios de estabilidad confirmaron que las tabletas de tesofensina recubiertas son químicamente estables. Además, los estudios de estabilidad justifican que las tabletas recubiertas puedan ser almacenadas en blísteres de PVC/PVDC o botellas de HDPE por debajo de 30° C hasta por 36 meses en el caso de blísteres de PVC/PVDC y hasta por 24 meses en botellas de HDPE.

Tabla 5. Resultados de estabilidad. Apariencia.

Composición A – Blíster de PVC/PVDC							
Especificación: tabletas recubiertas por película color salmón, biconvexas redondas.							
Potencia de dosis (mg)	Inicial	Mes 12		Mes 24		Mes 40	
		25°C/60% HR	30°C/70 % HR	25°C/60% HR	30°C/70 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR
0.25	1	1	1	1	1	1	1
0.5	1	1	1	1	1	1	1
1.0	1	1	1	1	1	1	1

Composición A – HDPE de 30 mL							
Especificación: tabletas recubiertas por película color salmón, biconvexas redondas.							
Potencia de dosis (mg)	Inicial	Mes 12		Mes 40		Mes 60	
		25°C/60% HR	30°C/70 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR
0.25	1	1	1	1	1	1	1
0.5	1	1	1	1	1	1	1
1.0	1	1	1	1	1	1	1
Composición B – Blíster de PVC/PVDC							
Especificación: tabletas recubiertas por película color salmón, biconvexas redondas.							
Potencia de dosis (mg)	Tiempo inicial	Mes 12		Mes 24		Mes 36	
		25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR
0.25	1	1	1	1	1	1	1
0.5	1	1	1	1	1	1	1
1.0	1	1	1	1	1	1	1
Composición B – HDPE de 30 mL							
Especificación: tabletas recubiertas por película color salmón, biconvexas redondas.							
Potencia de dosis (mg)	Tiempo inicial	Mes 12		Mes 18		Mes 24	
		25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR
0.5	1	1	1	1	1	1	1
1.0	1	1	1	1*	-	1	1
Composición C – Blíster de PVC/PVDC							
Especificación: tabletas recubiertas por película color rojo-pardo, biconvexas redondas.							
Potencia de dosis (mg)	Tiempo inicial	Mes 12		Mes 18		Mes 24	
		25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR
0.25	1	1	1	1	-	1	1
0.5	1	1	1		-	1	1
1.0	1	1	1		-	1	1
Composición C – HDPE de 30 mL							
Especificación: tabletas recubiertas por película color rojo-pardo, biconvexas redondas.							
Potencia de dosis (mg)	Tiempo inicial	Mes 12		Mes 18		Mes 24	
		25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR
0.25	1	1	1	1	-	1	1
0.5	1	1	1	1	-	1	1
1.0	1	1	1	1	-	1	1

1= Cumple con especificación.

*= estabilidad a los 20 meses

Tabla 6. Resultados de estabilidad. Evaluación de disolución (Q), resultados expresados como tasa promedio de disolución (%).

Composición A – Blíster de PVC/PVDC							
Especificación: Q = 80 (30 min)							
Potencia de dosis (mg)	Tiempo inicial	Mes 12		Mes 24		Mes 40	
		25°C/60% HR	30°C/70 % HR	25°C/60% HR	30°C/70 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR
0.25	99	98	95	95	94	99	98
0.5	97	99	98	97	95	100	98
1.0	97	98	97	96	96	96	97
Composición A – HDPE de 30 mL							
Especificación: Q = 80 (30 min)							
Potencia de dosis (mg)	Tiempo inicial	Mes 12		Mes 40		Mes 60	
		25°C/60% HR	30°C/70 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR
0.25	99	98	96	98	97	98	97
0.5	97	100	97	98	96	99	99
1.0	97	99	97	99	98	99	99
Composición B – Blíster de PVC/PVDC							
Especificación: Q = 80 (30 min)							
Potencia de dosis (mg)	Tiempo inicial	Mes 12		Mes 24		Mes 36	
		25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR
0.25	97	101	102	99	98	98	99
0.5	98	102	101	98	98	98	96
1.0	97	100	101	98	96	98	98
Composición B – HDPE de 30 mL							
Especificación: Q = 80 (30 min)							
Potencia de dosis (mg)	Tiempo inicial	Mes 12		Mes 18		Mes 24	
		25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR
0.5	100	102	99	100	102	99	99
1.0	96	96	97	98*	-	98	98

Composición C – Blíster de PVC/PVDC							
Especificación: Q = 80 (30 min)							
Potencia de dosis (mg)	Tiempo inicial	Mes 12		Mes 18		Mes 24	
		25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR
0.25	99	102	100	101	-	100	102
0.5	97	103	97	101	-	101	99
1.0	96	99	98	98	-	99	100

Composición C – HDPE de 30 mL							
Especificación: Q = 80 (30 min)							
Potencia de dosis (mg)	Tiempo inicial	Mes 12		Mes 18		Mes 24	
		25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR
0.25	99	98	100	100	-	98	100
0.5	97	104	101	99	-	100	100
1.0	96	98	98	102	-	100	99

*= estabilidad a los 20 meses

Tabla 7. Resultados de estabilidad. Degradación de tesofensina, expresada como% p/p.

Composición A – Blíster de PVC/PVDC							
Especificación: ≤ 2.0.							
Potencia de dosis (mg)	Tiempo inicial	Mes 12		Mes 24		Mes 40	
		25°C/60% HR	30°C/70 % HR	25°C/60% HR	30°C/70 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR
0.25	0.2	0.3	0.3	0.2	0.7	0.7	1.2
0.5	0.2	0.2	0.3	0.2	0.3	0.5	0.9
1.0	0.2	0.2	0.3	0.2	0.3	03	0.8
Composición A – HDPE de 30 mL							
Especificación: ≤ 2.0							
Potencia de dosis (mg)	Tiempo inicial	Mes 12		Mes 40		Mes 60	
		25°C/60% HR	30°C/70 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR
0.25	0.2	0.2	0.2	0.3	0.8	0.4	1.0
0.5	0.2	0.2	0.2	0.3	0.4	0.4	0.6
1.0	0.2	0.2	0.2	0.3	0.4	0.2	0.3

Composición B – Blíster de PVC/PVDC							
Especificación: ≤ 2.0							
Potencia de dosis (mg)	Tiempo inicial	Mes 12		Mes 24		Mes 36	
		25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR
0.25	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.36
0.5	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.39
1.0	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.31
Composición B – HDPE de 30 mL							
Especificación: ≤ 2.0							
Potencia de dosis (mg)	Tiempo inicial	Mes 12		Mes 18		Mes 24	
		25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR
0.5	<0.18	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
1.0	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1*	-	<0.1	<0.1
Composición C – Blíster de PVC/PVDC							
Especificación: ≤ 2.0							
Potencia de dosis (mg)	Tiempo inicial	Mes 12		Mes 18		Mes 24	
		25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR
0.25	<0.10	<0.10	<0.11	<0.10	-	0.10	0.14
0.5	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	-	<0.10	0.13
1.0	-	<0.10	<0.10	<0.10	-	<0.10	0.12
Composición C – HDPE de 30 mL							
Especificación: ≤ 2.0							
Potencia de dosis (mg)	Tiempo inicial	Mes 12		Mes 18		Mes 24	
		25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR
0.25	-	<0.10	<0.10	<0.10	-	<0.10	<0.10
0.5	-	<0.10	<0.10	<0.10	-	<0.10	<0.10
1.0	-	<0.10	<0.10	<0.10	-	<0.10	<0.10

*= estabilidad a los 20 meses

Tabla 8. Resultados de estabilidad. Valoración de tesofensina, expresado como mg/tableta.

Composición A – Blíster de PVC/PVDC							
Especificación: 0.233–0.262 para 0.25 mg; 0.465-0.525 para 0.5 mg, 0.930–1.050 para 1.0 mg.							
Potencia de dosis (mg)	Tiempo inicial	Mes 12		Mes 24		Mes 40	
		25°C/60%	30°C/70	25°C/60%	30°C/70	25°C/60%	30°C/65
		HR	% HR	HR	% HR	HR	% HR
0.25	0.248	0.247	0.249	0.245	0.243	0.243	0.243
0.5	0.498	0.503	0.497	0.491	0.492	0.491	0.483
1.0	1.007	1.005	1.014	0.984	0.988	0.981	0.955
Composición A – HDPE de 30 mL							
Especificación: 0.233–0.262 para 0.25 mg; 0.465-0.525 para 0.5 mg, 0.930–1.050 para 1.0 mg.							
Potencia de dosis (mg)	Tiempo inicial	Mes 12		Mes 40		Mes 60	
		25°C/60%	30°C/70	25°C/60%	30°C/65	25°C/60%	30°C/65
		HR	% HR	HR	% HR	HR	% HR
0.25	0.248	0.249	0.249	0.243	0.242	0.245	0.246
0.5	0.491	0.504	0.503	0.492	0.488	0.494	0.495
1.0	1.007	1.009	1.004	0.979	0.981	0.996	0.993
Composición B – Blíster de PVC/PVDC							
Especificación: 0.233–0.262 para 0.25 mg; 0.465-0.525 para 0.5 mg, 0.930–1.050 para 1.0 mg.							
Potencia de dosis (mg)	Tiempo inicial	Mes 12		Mes 24		Mes 36	
		25°C/60%	30°C/65	25°C/60%	30°C/65	25°C/60%	30°C/65
		HR	% HR	HR	% HR	HR	% HR
0.25	0.247	0.243	0.246	0.248	0.244	0.248	0.244
0.5	0.492	0.496	0.492	0.502	0.495	0.498	0.491
1.0	0.970	0.980	0.977	0.978	0.981	0.986	0.983
Composición B – HDPE de 30 mL							
Especificación: 0.465-0.525 para 0.5 mg, 0.930–1.050 para 1.0 mg.							
Potencia de dosis (mg)	Tiempo inicial	Mes 12		Mes 18		Mes 24	
		25°C/60%	30°C/65	25°C/60%	30°C/65	25°C/60%	30°C/65
		HR	% HR	HR	% HR	HR	% HR
0.5	0.494	0.495	0.498	0.501	0.499	0.498	0.498
1.0	0.972	0.982	0.983	0.979*	-	0.990	0.980
Composición C – Blíster PVC/PVDC							
Especificación: 0.238-0.262 para 0.25 mg, 0.475-0.525 para 0.5 mg, 0.95-1.05 para 1.0 mg.							
Potencia de dosis (mg)	Tiempo inicial	Mes 12		Mes 18		Mes 24	
		25°C/60%	30°C/65	25°C/60%	30°C/65	25°C/60%	30°C/65
		HR	% HR	HR	% HR	HR	% HR
0.25	0.245	0.244	0.243	0.247	-	0.251	0.252

0.5	0.492	0.488	0.491	0.487	-	0.495	0.490
1.0	0.99	0.98	0.99	0.98	-	0.99	1.00
Composición C – HDPE de 30 mL							
Especificación: 0.238-0.262 para 0.25 mg, 0.475-0.525 para 0.5 mg, 0.95-1.05 para 1.0 mg.							
Potencia de dosis (mg)	Tiempo inicial	Mes 12		Mes 18		Mes 24	
		25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR
0.25	0.245	0.245	0.247	0.249	-	0.251	0.251
0.5	0.492	0.492	0.494	0.490	-	0.501	0.497
1.0	0.99	0.97	0.98	0.98	-	0.99	0.99

*= estabilidad a los 20 meses

Tabla 9. Resultados de estabilidad. Resistencia a la compresión/Resistencia al aplastamiento (N), expresada como la resistencia a la compresión promedio.

Composición A – Blíster de PVC/PVDC							
Especificación: 20-110 para 0.5 mg, 20-130 para 0.5 mg, 20-160 para 1.0 mg.							
Potencia de dosis (mg)	Tiempo inicial	Mes 12		Mes 24		Mes 40	
		25°C/60% HR	30°C/70 % HR	25°C/60% HR	30°C/70 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR
0.25	70	63	56	61	56	61	53
0.5	67	59	55	59	57	58	52
1.0	94	83	71	86	72	76	71
Composición A – HDPE de 30 mL							
Especificación: 20-110 para 0.5 mg, 20-130 para 0.5 mg, 20-160 para 1.0 mg.							
Potencia de dosis (mg)	Tiempo inicial	Mes 12		Mes 40		Mes 60	
		25°C/60% HR	30°C/70 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR
0.25	70	65	61	58	53	58	53
0.5	67	68	62	57	52	56	55
1.0	94	100	90	77	71	81	65
Composición B – Blíster de PVC/PVDC							
Especificación: 20-110 para 0.5 mg, 20-130 para 0.5 mg, 20-160 para 1.0 mg.							
Potencia de dosis (mg)	Tiempo inicial	Mes 12		Mes 24		Mes 36	
		25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR	25°C/60% HR	30°C/65 % HR
0.25	58	44	32	41	35	40	30
0.5	79	57	43	67	47	55	43
1.0	98	68	47	63	52	62	47

Composición B – HDPE de 30 mL							
Especificación: 20-130 para 0.5 mg, 20-160 para 1.0 mg.							
Potencia de dosis (mg)	Tiempo inicial	Mes 12		Mes 18		Mes 24	
		25°C/60%	30°C/65	25°C/60%	30°C/65	25°C/60%	30°C/65
		HR	% HR	HR	% HR	HR	% HR
0.5	87	75	69	71	62	67	58
1.0	111	97	93	97*	-	91	86

Composición C – Blíster de PVC/PVDC							
Especificación: 20-110 para 0.5 mg, 20-130 para 0.5 mg, 20-160 para 1.0 mg.							
Potencia de dosis (mg)	Tiempo inicial	Mes 12		Mes 18		Mes 24	
		25°C/60%	30°C/65	25°C/60%	30°C/65	25°C/60%	30°C/65
		HR	% HR	HR	% HR	HR	% HR
0.25	63	46	38	40	-	51	44
0.5	84	60	44	53	-	62	49
1.0	117	87	69	76	-	93	66

Composición C – HDPE de 30 mL							
Especificación: 20-110 para 0.5 mg, 20-130 para 0.5 mg, 20-160 para 1.0 mg.							
Potencia de dosis (mg)	Tiempo inicial	Mes 12		Mes 18		Mes 24	
		25°C/60%	30°C/65	25°C/60%	30°C/65	25°C/60%	30°C/65
		HR	% HR	HR	% HR	HR	% HR
0.25	63	51	50	56	-	51	46
0.5	84	78	65	66	-	70	58
1.0	117	110	101	105	-	104	95

*= estabilidad a los 20 meses

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oral estable caracterizada porque comprende una tableta recubierta que comprende:

a) un núcleo de tableta que comprende tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en mezcla íntima con excipientes farmacéuticamente aceptables que consisten en hidroxipropilcelulosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, y combinaciones de los mismos, y opcionalmente un solvente; y

b) una película de recubrimiento.

2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la tesofensina, medida como base libre, constituye del 0.30% al 0.70% en peso del peso total de la tableta recubierta, los excipientes farmacéuticamente aceptables constituyen del 96% al 98% en peso del peso total de la tableta recubierta, y la película de recubrimiento constituye del 2% al 3% en peso del peso total de la tableta recubierta.

3. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque comprende de 0.25 a 1 mg de Tesofensina, medida como base libre, por tableta recubierta.

4. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el solvente se selecciona del grupo que consiste en agua y etanol, preferiblemente en donde el solvente ha sido evaporado a sequedad.

5. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el núcleo de la tableta consiste en:

a) 90-98% en peso de monohidrato de lactosa y celulosa microcristalina, tal como 93-97%, tal como 95-96%;

b) 1-3% en peso de croscarmelosa sódica, tal como 1.5-2.5%;

c) 0.5-1.5% en peso de estearato de magnesio, tal como 0.75-1%; y

d) 0.5-1.5% en peso de hidroxipropilcelulosa, tal como 0.75-1.25%; y

e) tesofensina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

6. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el núcleo de la tableta consiste en:

a) 40-80% en peso de monohidrato de lactosa, tal como 40-70%, tal como 50-80%, tal como 60-70%, tal como 66-67%;

b) 20-50% en peso de celulosa microcristalina, tal como 20-40% tal como 25-35%;

c) 1-3% en peso de croscarmelosa sódica, tal como 1.5-2.5%;

d) 0.5-1.5% en peso de estearato de magnesio, tal como 0.75-1%;

e) 0.5-1.5% en peso de hidroxipropilcelulosa, tal como 0.75-1.25%;

f) tesofensina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

7. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la película de recubrimiento comprende uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes de recubrimiento, plastificantes, solventes, deslizantes

y pigmentos.

8. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque el agente de revestimiento es hipromelosa.

5 9. La composición farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones 7-8, caracterizada porque el plastificante es macrogol, preferiblemente un macrogol con un peso molecular mayor a 2,000, tal como macrogol 6,000.

10. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 7-9, caracterizada porque el deslizante es talco.

10 11. La composición farmacéutica de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 7-10, caracterizada porque el pigmento se selecciona del grupo que consiste en óxido de titanio y óxido de hierro.

12. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 7-11, caracterizada porque el solvente se selecciona del grupo que consiste en agua y etanol, preferiblemente en donde el solvente se ha evaporado a sequedad.

15 13. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 7-12, caracterizada porque la película de recubrimiento comprende:

- a. 30-70% en peso de agente de recubrimiento, tal como 40-60%, tal como 45-55%;
- b. 2.5-10% en peso de plastificante, tal como 3-8%, tal como 4-6%;
- c. 20-40% en peso de pigmento, tal como 25-35%; y
- 20 d. 10-20% de deslizante, tal como 12.5-17.5%.

14. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 7-12, caracterizada porque la película de recubrimiento comprende:

- a. 30-70% en peso de hipromelosa, tal como 40-60%, tal como 45-55%;
- b. 2.5-10% en peso de macrogol 6,000, tal como 3-8%, tal como 4-6%;
- 25 c. 20-30% en peso de óxido de titanio;
- d. 2.5-7.5% en peso de óxido de hierro; y
- e. 10-20% de talco, tal como 12.5-17.5%.

15. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la película de recubrimiento comprende hipromelosa, dióxido de titanio, 30 macrogol 6,000, talco, y óxido de hierro.

16. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el núcleo de la tableta no comprende povidona (polivinilpirrolidona, PVP), crospovidona, (polivinilpolipirrolidona, PVPP), copovidona (copolímero de polivinilpirrolidona y acetato de vinilo), macrogol (polietilenglicol, PEG), o dióxido de titanio, y en donde opcionalmente el 35 núcleo de la tableta no comprende dióxido de silicio coloidal.

17. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la sal de tesofensina farmacéuticamente aceptable es citrato de tesofensina.

18. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones

anteriores, caracterizada porque la tesofensina es el único principio activo.

19. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual no comprende ningún beta-bloqueante.

20. Un procedimiento para preparar la composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende los pasos de:

a) formar un núcleo de tableta el cual comprende tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde los excipientes farmacéuticamente aceptables consisten en hidroxipropilcelulosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, y estearato de magnesio; y

b) formar la tableta recubierta mediante el rociado de la película de recubrimiento sobre el núcleo de la tableta.

21. El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque la tesofensina, medida como base libre, constituye de 0.30% a 0.70% en peso del peso total de la tableta recubierta, los excipientes farmacéuticamente aceptables constituyen de 96% a 98% en peso del peso total de la tableta recubierta, y la película de recubrimiento constituye de 2% a 3% en peso del peso total de la tableta recubierta.

22. El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque cada tableta recubierta comprende de 0.25 a 1.0 mg de tesofensina, medida como base libre.

23. El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque el núcleo de tableta se prepara mediante:

a) disolver tesofensina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un aglutinante en un líquido de granulación para obtener una mezcla líquida de granulación;

b) humedecer una carga con la mezcla líquida de granulación para formar un granulado humedecido;

c) secar y tamizar el granulado humedecido;

d) mezclar el granulado humedecido con desintegrante, carga/aglutinante, y lubricante para formar una mezcla final; y

e) formar núcleos de tabletas con la mezcla final.

24. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, caracterizado porque el líquido de granulación comprende agua y etanol.

25. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 24, caracterizado porque la película de recubrimiento comprende hipromelosa, macrogol 6000, dióxido de titanio, talco, y óxido de hierro.

26. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 25, caracterizado porque el núcleo de la tableta no comprende povidona (polivinilpirrolidona, PVP), crospovidona, (polivinilpolipirrolidona, PVPP), copovidona (copolímero de polivinilpirrolidona y acetato de vinilo), macrogol (polietilenglicol, PEG), y dióxido de titanio, y en donde opcionalmente el núcleo de la tableta no comprende dióxido de silicio coloidal.

27. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 25, caracterizado

porque la sal de tesofensina farmacéuticamente aceptable es citrato de tesofensina.

28. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 27, caracterizado porque la tesofensina es el único principio activo en la tableta.

5 29. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 28, caracterizado porque la tableta recubierta no comprende ningún beta-bloqueante.

30. El uso de la composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, para preparar un medicamento para prevenir y tratar el sobrepeso y la obesidad, y comorbilidades asociadas.

10 31. El uso de conformidad con la reivindicación 30, en donde la comorbilidad asociada es diabetes mellitus tipo 2.

32. El uso de conformidad con la reivindicación 30 ó 31, en donde el medicamento comprende de 0.25 a 1.0 mg de tesofensina, medida como base libre, por tableta.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención describe composiciones de tesofensina, métodos para preparar las mismas y su uso en la preparación de medicamentos para la prevención y tratamiento de sobrepeso, obesidad y diabetes mellitus tipo 2.