

COMPOSICIÓN DE LIBERACIÓN RÁPIDA DE CINITAPRIDA Y SIMETICONA
Y PROCESO PARA PREPARARLA.

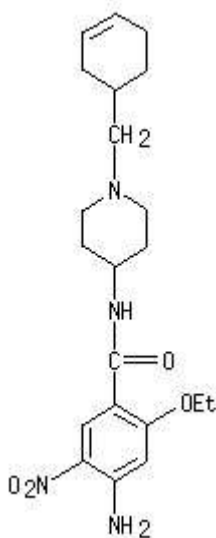
5

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición
10 farmacéutica de administración oral, bajo la forma de
cápsulas con contenido líquido, de liberación rápida, que
comprende una combinación a dosis fija de Cinitaprida
tartrato y Simeticona junto con al menos un agente
surfactante y opcionalmente uno o más excipientes
15 farmacéuticamente aceptables, y el proceso para obtener dicha
composición.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20 El compuesto **Cinitaprida**, fue revelado como principio
activo en la solicitud de patente Alemana **DE 2,751,139** y sus
equivalentes, el solicitante fue ANPHAR S.A. y reclamó como
prioridad la solicitud inglesa con número de serie No. 47739
del 16 de noviembre de 1976. De acuerdo con la nomenclatura
25 IUPAC el compuesto Cinitaprida es conocido bajo el nombre 4-
amino-N-[1-(3-ciclohexen-1-ilmetil)-4-piperidinil]-2-etoxi-5-
nitrobenzamida, y está representado por la siguiente Fórmula
(I):

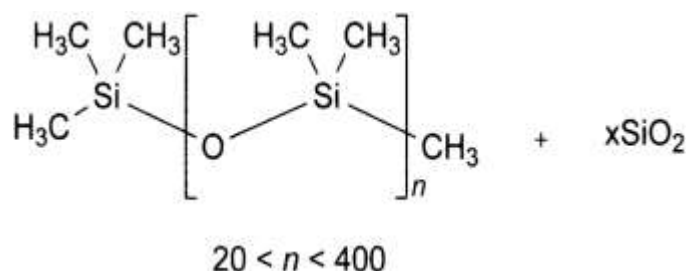


Fórmula (I)

- 5 Este compuesto es una ortopramida con actividad procinética a nivel del tracto gastrointestinal que posee una marcada acción procolinérgica. Mediante el bloqueo de los receptores presinápticos para la serotonina, aumenta la liberación de la misma, resultando en una mayor actividad
- 10 serotoninérgica. Su discreta actividad antidopaminérgica contribuye al efecto terapéutico. En ensayos clínicos efectuados en pacientes y en voluntarios sanos, la Cinitaprida ha demostrado que antagoniza la gastroparesia y los vómitos inducidos por L-dopa.
- 15 En un estudio comparativo con placebo, la Cinitaprida aceleró de forma significativa el tiempo de evacuación gástrica en pacientes con retraso patológico del vaciamiento gástrico. La Cinitaprida mejora la sintomatología clínica de los pacientes con dispepsia asociada a enlentecimiento del
- 20 vaciamiento gástrico y retraso del tránsito gastrointestinal.

La absorción de Cinitaprida, luego de la administración por vía oral, es rápida y alcanza la concentración plasmática máxima a las 2 horas. Se metaboliza a nivel hepático (>90%) con un importante metabolismo de primer paso hepático. No se ha observado acumulación tras la administración repetida de Cinitaprida. Este compuesto está indicado en el tratamiento de las dispepsias de tipo dismotilidad leve a moderada en una dosis de hasta 3 mg por día.

El compuesto **Simeticona**, es una mezcla de Dimeticona con Dióxido de silicio. Su nomenclatura IUPAC es α -(trimetilsilil) - ω - metilpoli [oxi (dimetilsilileno)], mezclado con dióxido de silicio, y está representado por la Fórmula (II)



Fórmula (II)

El método de preparación de polímeros de metil siloxano fue descrito en la patente Estadounidense No. **2,441,098**, la cual reclamó como prioridad la solicitud Estadounidense No. 695,803 de fecha 09 de septiembre de 1946, y su titular fue CORNING GLASS WORKS.

En el **Journal of Clinical Pharmacology**, publicado el 12 de noviembre de 1974, fue incluido un artículo sobre la evaluación clínica del uso de Simeticona en el tracto

gastrointestinal superior, de los autores Joel E. Bernstein y Anthony M. Kasich.

La Simeticona es un compuesto químicamente inerte que no se absorbe en el tracto gastrointestinal. Se excreta tal como
5 fue ingerido, en las heces y sin evidencia de circulación entero hepática. La Simeticona altera la tensión superficial de las burbujas de gases que se forman en el tracto gastrointestinal, ya sea en el proceso digestivo mismo o por intolerancia a la lactosa. Su acción permite que las burbujas
10 de gases se rompan y se formen otras mucho más pequeñas que son fácilmente eliminadas tanto por vía oral como por vía rectal. El uso clínico de la Simeticona está basado en su propiedad antiespuma demostrada *in vitro*. Este compuesto es indicado en el tratamiento de condiciones gastrointestinales
15 funcionales en la cual la retención de gases puede ser un problema.

La patente Estadounidense No. **4,582,709**, cuyo titular fue Warner Lambert, con fecha de prioridad Estadounidense del 08 de febrero de 1985, reivindicó un suplemento mineral
20 masticable y proceso para obtener el mismo. Dicho producto comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 40% en peso de compuesto mineral, y de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 6% en peso de un polialcohol comestible mezclado con una base dulce de caramelo.

25 La patente europea con número de publicación **EP 596 049 B1**, cuyo titular es Advanced Technology Pharmaceuticals Corp, y con fecha de prioridad Estadounidense del 12 de diciembre de 1991, reivindica una composición granular seca, antiespumante comprendiendo un aglomerado soluble en agua, a
30 base de carbohidratos y un líquido no acuoso seleccionado entre aceites hidrocarbonados y aceites de silicona. Los

carbohidratos fueron seleccionados de maltodextrina, dextrosa, sacarosa, fructuosa, manitol y aglomerados de sorbitol.

La solicitud de patente Estadounidense con número de publicación **US 2004/0092511 A1**, continuación de la solicitud No. 09/722,784 de fecha 27 de noviembre de 2000 y cuya prioridad es la solicitud provisional No. 60/266,333 de fecha 10 de diciembre de 1999, reivindica combinaciones de agonistas del receptor 5-HT₄, o antagonistas de 5-HT₃, con un co-agente, para tratar desórdenes gastrointestinales y víscero-abdominales.

La patente europea con número de publicación **EP 1 297 825 B1**, cuyo titular es McNeil-PPC, INC y con prioridad estadounidense No. 09/966,441 de fecha 28 de septiembre del 2001, reivindica una composición para producir una forma de dosificación sólida comprimida comprendiendo Simeticona, una mezcla de Celulosa microcristalina silicificada y Aluminometasilicato de magnesio como adsorbente, y un agente activo opcional.

La solicitud de patente internacional con número de publicación **WO 2008/056200**, cuyo solicitante es Ranbaxy Laboratories Limited, reivindica una composición farmacéutica oral conteniendo Simeticona, un material inerte, una Sal de silicato y opcionalmente excipientes. La Simeticona se encuentra adsorbida en un material inerte que puede ser, Celulosa microcristalina, Fosfato de calcio, Almidón de maíz pregelatinizado, Sílica coloidal, Hidroxipropilcelulosa, Oxido de magnesio e Hidróxido de magnesio, bajo la forma de comprimido masticable. Incluye combinaciones con uno o más antiácidos, antidiarreicos, antiespasmódicos, laxantes, antieméticos y anticolinérgicos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El objeto de la presente invención se refiere a una
5 composición farmacéutica de administración oral, bajo la
forma de cápsulas con contenido líquido, que comprende una
combinación a dosis fija de Cinitaprida tartrato y Simeticona
junto con al menos un agente surfactante y opcionalmente uno
o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La
10 composición está diseñada para que la Cinitaprida y la
Simeticona se liberen rápidamente luego de la desintegración
de la cápsula en el tracto gastrointestinal.

Esta composición fue diseñada para tratar los desórdenes
gastrointestinales en especial la dispepsia. Los pacientes a
15 los que se les indica esta clase de composición, no solo
adolecen de dispepsia, sino que además suelen cursar con
otros síntomas tales como reflujo gastroesofágico, gastritis,
acidez gástrica elevada generando irritación de la mucosa
esofágica, pudiendo esta afección llevar a una disfagia
20 (dificultad en la deglución) y/o dinofagia (dolor durante la
deglución). Con base en lo anteriormente descrito es que se
desarrolló una formulación de fácil pasaje a nivel
deglutorio, de tamaño reducido y con buen deslizamiento en el
tracto faríngeo, sin adhesiones a las paredes del esófago, al
25 momento de la deglución, y de rápida liberación de la
Cinitaprida y la Simeticona en estado líquido.

Para obtener una composición farmacéutica de tamaño
reducido y de rápida liberación, se diseñó una formulación
conteniendo los dos principios activos, Cinitaprida y
30 Simeticona en dosis terapéuticamente efectivas, en donde la
Cinitaprida se incorporó micronizada a la Simeticona,

hallando inmediatamente el inconveniente de la falta de homogeneidad de la composición ya que Cinitaprida tiende a aglomerarse luego de incorporada en la Simeticona, quedando una fracción de Cinitaprida flotando en la superficie de la Simeticona, sin integrarse a la formulación. Para resolver este inconveniente se seleccionaron una serie de excipientes (vehículos líquidos) en los cuales se incorporó la Cinitaprida micronizada, antes de suspenderla en la Simeticona, con la finalidad de disminuir su tensión superficial y poder integrarla a la Simeticona. Este compuesto en forma pura es un líquido muy viscoso, absolutamente hidrofóbico. Estas características dificultan su combinación con otro principio activo y más aún si el compuesto es hidrofílico como es el caso de la Cinitaprida tartrato.

Para salvar este inconveniente se seleccionaron una serie de vehículos líquidos miscibles con Simeticona, para dispersar la Cinitaprida. Los excipientes probados fueron:

- Polietilenglicol 400 USP-NF (Polyglykol 400)
- Ácido Oleico USP-NF
- Caprilcaproil polioxil-8 glicérido USP-NF (Labrasol)
- Glicerina USP-NF
- Polisorbato 80 USP-NF (Tween 80)
- Sorbitan monooleato USP-NF (Span 80)
- Sorbitol 70% USP-NF
- Triglicéridos de cadena media USP-NF (Miglyol 812)

- Propilenglicol dicaprilocaprato USP-NF (Miglyol 840)
- Propilenglicol dilaurato USP-NF (Capmul PG2L)
- Propilenglicol monocaprilato tipo II USP-NF (Capryol 90)
- Propilenglicol monolaurato tipo II USP-NF (Lauroglycol 90)

5

Por otro lado se probaron diferentes granulometrías para determinar cuál era la de mejor integración en la formulación y rápida liberación. Se comprobó que cuando la Cinitaprida tiene una granulometría d(90) de aproximadamente 100 micrones no se forma una buena dispersión, por lo tanto, debe estar molida. Se encontró que el valor óptimo es de 50 micrones o menos.

10

La solución técnica hallada consistió en moler la Cinitaprida hasta obtener un d (90) de 50 micrones o menor e incorporarla al surfactante líquido e incorporar finalmente esta suspensión a la Simeticona, para luego llenar capsulas, pudiendo ser capsulas de gelatina blanda o capsulas duras.

15

El hecho de utilizar Cinitaprida suspendida en Simeticona líquida permite su administración simultánea en una capsula de pequeño volumen y fácil deglución.

20

Los ensayos de liberación *in vitro* de la forma farmacéutica obtenida conteniendo la combinación de los dos principios activos, cumplieron las especificaciones requeridas, liberándose la Cinitaprida rápidamente del medio que lo contiene.

25

Los aspectos mencionados previamente hacen que esta composición se diferencie de otras composiciones que

contienen los mismos principios activos y es por consiguiente, el objeto principal de la presente invención.

Por lo tanto, en un aspecto la invención, se refiere a una composición farmacéutica de administración oral, de liberación rápida, que comprende una combinación a dosis fija de Cinitaprida tartrato y Simeticona, estando la Cinitaprida molida y suspendida en la Simeticona junto con al menos un agente surfactante, y encapsuladas en cápsulas duras con contenido líquido o en cápsulas blandas. Esta composición está diseñada para el tratamiento de los desórdenes gastrointestinales funcionales, en especial la dispepsia.

Las dosis terapéuticamente efectivas de la Cinitaprida están comprendidas en el rango de 1 a 3 mg, según Martindale, Cinitapride, *The complete drug reference, Volumen 1, edición 36, 2009, 1720.*

Por su parte, las dosis terapéuticamente efectivas de Simeticona, están comprendidas en el rango de 20 a 1000 mg, según Martindale, Simeticona, *The complete drug reference, Volumen A, edición 38, 2014, 1886:1887.*

En otro aspecto la invención, se refiere al proceso para obtener la composición, el cual incluye moler la Cinitaprida a un tamaño de d(90) de 50 micrones o menor, incorporarla en el vehículo (agente surfactante liquido), mezclar con la Simeticona y finalmente encapsular.

A continuación, en los siguientes ejemplos de realización se describen los diferentes ensayos realizados utilizando los diferentes vehículos, para finalmente elegir el vehículo más adecuado. También se evaluó la granulometría de la Cinitaprida y la compatibilidad de la composición con las

cápsulas duras y capsulas blandas. Se realizaron ensayos con ambas cápsulas.

EJEMPLOS DE REALIZACIÓN

5

EJEMPLO 1. Cápsulas de 1 mg Cinitaprida (como tartrato ácido) + 200 mg de Simeticona 120 mg y Miglyol 812 (Triglicéridos de cadena media) como vehículo

10 Se describe el proceso para preparar una composición que comprende una combinación de Cinitaprida, suspendida en Simeticona mediante la utilización de Triglicéridos de cadena media como vehículo líquido. El lote ensayo es de 100 g.

Cápsulas duras de Cinitaprida + Simeticona	mg por cápsula	Gramos por lote
Cinitaprida tartrato ácido (sin moler, d90= 122 micrones)*	1.38	0.55
Simeticona	200.00	80.00
Miglyol 812	48.62	19.45

15 *Equivale a 1 mg de Cinitaprida
Contenido Neto por cápsula: 250 mg

MÉTODO DE ELABORACIÓN

1. Dispersar la Cinitaprida tartrato ácido en el vehículo líquido, agitando durante 10 minutos a temperatura

ambiente. Verificar que se forme una dispersión homogénea o una solución.

2. Agregar la Simeticona a la dispersión del paso 1 y calentar a una temperatura de aproximadamente 35° C mientras
5 se mantiene en agitación constante.

3. Dejar enfriar a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Resultado: No se logró una buena dispersión de la Cinitaprida en el Miglyol 812. Se forman grumos que se
10 mantienen al mezclar con la Simeticona.

Se decide repetir el ensayo pero previamente moliendo la Cinitaprida utilizando un molido pulverizador. Una vez molido el principio activo se registra un tamaño de partículas (d90) de 47 micrones.

15 **Resultado:** Al utilizar Cinitaprida molida se logró una buena dispersión en el Miglyol 812. Al mezclar con la Simeticona se forma una suspensión homogénea, apta para encapsular.

20 **EJEMPLO II. Cápsulas de 1 mg Cinitaprida (como tartrato ácido) + 200 mg de Simeticona. Prueba de vehículos.**

Utilizando Cinitaprida tartrato molida con d(90) menor a 50 micrones y el método de elaboración empleado en el Ejemplo 1, se probaron los siguientes vehículos: Polietilenglicol 400
25 USP-NF (Polyglykol 400), Ácido Oleico USP-NF, Caprilcaproil polioxil-8 glicérido USP-NF (Labrasol), Glicerina USP-NF, Polisorbato 80 USP-NF (Tween 80), Sorbitan monooleato USP-NF (Span 80), Sorbitol 70% USP-NF y Triglicéridos de cadena

media USP-NF (Miglyol 812), Propilenglicol dicaprilocaprato USP-NF (Miglyol 840), Propilenglicol dilaurato USP-NF (Capmul PG2L), Propilenglicol monocaprilato tipo II USP-NF (Capryol 90) y Propilenglicol monolaurato tipo II USP-NF (Lauroglycol 90).

Vehículo	Resultado
Polietilenglicol 400 USP-NF (Polyglykol 400)	Se forma una dispersión muy viscosa. No es apto para encapsular.
Ácido Oleico	Se forma un gel al enfriarse. No es apto para encapsular.
Caprilocaproil polioxil-8 glicérido (Labrasol)	Se forma una dispersión viscosa, con el tiempo se separa en fases.
Glicerina	Se forma una dispersión viscosa, con el tiempo se separa en fases.
Polisorbato 80 (Tween 80)	Se forma una dispersión muy viscosa. No es apta para encapsular.
Sorbitan monooleato (Span 80)	Se forma un semisólido. No es apto para encapsular.
Sorbitol 70%	Se forma un semisólido. No es apto para encapsular.
Propilenglicol dicaprilocaprato (Miglyol 840)	Se forma una dispersión homogénea. Es apta para encapsular.
Propilenglicol dilaurato (Capmul PG2L)	Se forma una dispersión homogénea. Es apta para encapsular.
Propilenglicol monocaprilato (Capryol 90)	Se forma una dispersión homogénea. Es apta para encapsular.
Propilenglicol monolaurato (Lauroglycol 90)	Se forma una dispersión homogénea. Es apta para encapsular.

A partir de los resultados obtenidos, se seleccionaron las mezclas que contienen Miglyol 812, Miglyol 840, Capmul PG-2L, Capryol 90 y Lauroglycol 90 como vehículos para continuar ensayando. Se preparon capsulas duras de gelatina

(coni-snap, Capsugel) tamaño Nr. 3 con las siguientes formulas:

Cápsulas duras No. 3	F1	F2	F3	F4	F5
Cinitaprida (tartrato)	1.38	1.38	1.38	1.38	1.38
Simeticona	200	200	200	200	200
Miglyol 812	48.62				
Miglyol 840		48.62			
Capryol 90			48.62		
Lauroglycol 90				48.62	
Capmul PG-2L					48.62
Total	250	250	250	250	250

5

EJEMPLO III. DETERMINACIONES FARMACOTECNICAS Y PRUEBAS

IN VITRO

-Valoración Cinitaprida: Por HPLC - Cromatógrafo líquido marca HEWLETT PACKARD, o equivalente, equipado con detector
10 de arreglo de diodos en circuito integrado.

-Valoración Simeticona: por Espectrofotometría Infrarroja,

-Ensayo de disolución Cinitaprida: según la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) Ensayos generales y Ensayos
15 <711>,

EQUIPO: SOTAX Type AT7 o equivalente equipado con paletas.

Medio de Disolución: Solución 0.01 N de ácido clorhídrico.

20 Temperatura: 36.5° C - 37.5° C.

Volumen: 500 ml

Velocidad: 75 r.p.m.

Tiempo de Ensayo: 30 minutos.

Se realizaron determinaciones farmacotécnicas y pruebas
5 *in vitro* para evaluar las características físicas y químicas
de las composiciones F1 a F5.

	<i>Composición F1</i>	<i>Composición F2</i>	<i>Composición F3</i>	<i>Composición F4</i>	<i>Composición F5</i>
Valoración de Cinitaprida (expresado como mg por cápsula)	0.97	0.99	1.01	0.99	0.98
Valoración de Simeticona (expresado como mg por cápsula)	198	196	194	205	202
Disolución Cinitaprida - Q: 75% en 30 minutos	72.6% (no cumple)	78.3% (no cumple)	96.4% (cumple)	92.3% (cumple)	88.0% (cumple)

Conclusión: Las fórmulas a base de F1 y F2 (a base de
Miglyol 812 y Miglyol 840, respectivamente) no tienen una
10 rápida liberación de Cinitaprida. Las fórmulas que contienen

Capryol 90, Lauroglycol 90 o Capmul PG-2L cumplen con el criterio de rápida disolución de la Cinitaprida.

Los excipientes Capryol 90, Lauroglycol 90 y Capmul PG-2L son ésteres de propilenglicol con ácidos grasos de cadena media y tienen acción surfactante.

Denominación farmacopea	Marcas comerciales	Principal componente
Propilenglicol monocaprilato tipo 2	Capryol 90, Capmul PG-8	Propilenglicol monoéster de ácido caprílico
Propilenglicol monolaurato tipo 2	Lauroglycol 90, Capmul PG-12	Propilenglicol monoéster de ácido laurico
Propilenglicol dilaurato	Capmul PG-2L	Propilenglicol diéster de ácido laurico

10 **EJEMPLO IV. Cápsulas de gelatina blanda conteniendo 1 mg Cinitaprida (como tartrato ácido) + 200 mg de Simeticona.**

Utilizando el método de elaboración empleado en el Ejemplo 1, se elaboró la siguiente suspensión:

	mg por cápsula	Kg
Cinitaprida tartrato ácido (sin moler, d90 = 47 micrones) *	1.38	0.023
Simeticona	200.00	3.333
Capryol 90	98.62	1.644

15 *Equivale a 1 mg de Cinitaprida

Se obtuvieron 4.96 kg de suspensión. Utilizando equipos convencionales, la suspensión fue llenada en cápsulas de gelatina blanda con un peso de contenido de 300 mg por
5 cápsula.

Resultados analíticos:

Valoración de Cinitaprida: 1.03 mg por cápsula.

Valoración Simeticona: 208 mg por cápsula.

Disolución de Cinitaprida: 94.9% (cumple)