

UNA COMBINACIÓN FARMACÉUTICA DE AGENTE ANTIESPASMÓDICO Y ANSIOLÍTICO

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente divulgación se refiere a una combinación farmacéutica de un agente antiespasmódico y un agente ansiolítico. La divulgación proporciona formulaciones estables que comprenden Drotaverina y Clordiazepóxido o sales de los mismos. La divulgación también se refiere a métodos para la preparación de tal combinación y formulaciones, así como usos de las mismas.

10 El síndrome del intestino irritable (IBS) es un trastorno intestinal funcional común caracterizado principalmente por dolor abdominal recurrente asociado a la defecación y cambios en la forma o frecuencia de las heces. El IBS se clasifica en cuatro subtipos según los hábitos intestinales anormales: IBS con predominio de diarrea (IBS-D), SII con predominio de estreñimiento (IBS-E), SII de tipo mixto (IBS-M) o IBS sin clasificar. Aproximadamente el
15 10 % de la población mundial padece algún tipo de IBS.

La causa exacta del IBS aún no está clara, pero se han implicado varios mecanismos. Los síntomas pueden ser el resultado de una alteración en la forma en que interactúan el intestino, el cerebro y el sistema nervioso. Esto puede provocar cambios en la sensación y los movimientos intestinales normales. Al menos la mitad de los pacientes con IBS se describen
20 como deprimidos, ansiosos o hipocondríacos, ya que el IBS es un trastorno de la motilidad y la sensibilidad intestinal que se ve exacerbado por factores psicosociales estresantes. El dolor abdominal es casi omnipresente en los pacientes con IBS, afectando significativamente a la calidad de vida del paciente. Un informe del grupo de trabajo de la Sociedad India de Gastroenterología reveló que hasta el 70 % de los pacientes con IBS padecen dolor o
25 molestias abdominales.

La causa del dolor abdominal se ha atribuido tradicionalmente al espasmo del músculo liso. Por ello, los antiespasmódicos han sido y siguen siendo el pilar de la terapia. Los agentes antiespasmódicos relajan el músculo liso del intestino o reducen su contractilidad. Los pacientes con IBS suelen presentar un aumento de la motilidad colónica en respuesta a las
30 comidas (reflejo gastrocólico), que puede asociarse a diarrea y calambres.

Cuando las terapias dirigidas al intestino para la diarrea o el estreñimiento son

inadecuadas o cuando el dolor es un hallazgo prominente, la terapia con fármacos antiespasmódicos suele ser útil, en particular para los síntomas postprandiales. Los agentes antiespasmódicos pueden reducir esta contractilidad postprandial excesiva. Los datos de ensayos aleatorizados indican que los agentes antiespasmódicos disminuyen los síntomas globales y reducen el dolor. Dado que el IBS es un trastorno de la motilidad y la sensibilidad intestinal que se ve exacerbado por factores psicosociales estresantes, el tratamiento tiene más éxito cuando se utiliza un enfoque integral y multicomponente. De hecho, las terapias para el IBS se dirigen generalmente al procesamiento motor gastrointestinal, sensorial gastrointestinal o del sistema nervioso central.

La Drotaverina es un agente antiespasmódico de excelente tolerabilidad y está disponible en más de 42 países de todo el mundo. La Drotaverina tiene acción espasmolítica y vasodilatadora. Produce una acción antiespasmódica al inhibir la actividad de la fosfodiesterasa. La Drotaverina tiene un rápido comienzo de acción que inicia el alivio del dolor en 12 minutos. La Drotaverina es un antiespasmódico eficaz y no produce efectos secundarios anticolinérgicos. La Drotaverina se ha utilizado para aliviar el dolor en el IBS. La Drotaverina alivia el espasmo en el IBS gracias a su acción específica única y provoca la normalización de la contracción del músculo liso. Por lo tanto, no provoca estreñimiento, lo que lo hace adecuado para su uso en todos los tipos de IBS (IBS con predominio de diarrea, IBS con predominio de estreñimiento, IBS sin clasificar e IBS mixto). La Drotaverina está disponible en tabletas de 40 mg y 80 mg de potencia. La dosis habitual de Drotaverina en adultos es de 120-240 mg al día (en 2-3 dosis divididas).

En un estudio farmacocinético y de biodisponibilidad, la Drotaverina ha mostrado una rápida absorción, con un inicio de acción en 12 minutos tras la administración oral de tabletas IR de 80 mg de potencia y casi un 90 % de absorción del fármaco en el intestino delgado. Los niveles plasmáticos máximos se obtuvieron después de 1 a 3 horas, mientras que la semivida de eliminación está en el rango de 7 y 11,95 horas. Los estudios toxicológicos informan de una DL50 oral para la Drotaverina de >1000mg/kg de peso corporal, y la Drotaverina tiene un amplio índice terapéutico.

Los ansiolíticos son medicamentos que pueden afectar a todo el organismo, incluidos los efectos sobre el estado de ánimo y el sistema gastrointestinal. Las benzodiacepinas son una clase de agentes ansiolíticos.

El clorhidrato de Clordiazepóxido es una benzodiacepina que tiene acciones ansiolíticas, sedantes, estimulantes del apetito y analgésicas débiles. Actúa aumentando la

acción de un mensajero químico (GABA) que suprime la actividad anormal y excesiva de las células nerviosas del cerebro. El mecanismo de acción incluye la unión del fármaco a sitios de unión de benzodiazepinas estereoespecíficas en los receptores GABA en varios sitios dentro del sistema nervioso central, lo que da como resultado un aumento de la unión del neurotransmisor inhibitor GABA al receptor GABA (A). De ahí que las benzodiazepinas potencien la afluencia de cloruro mediada por el GABA, lo que da como resultado una hiperpolarización de la membrana. El efecto neuroinhibidor se traduce en propiedades sedantes, hipnóticas, ansiolíticas y relajantes musculares. El Clordiazepóxido se encuentra entre los compuestos psicofarmacológicos más seguros y eficaces que existen, como demuestran las numerosas pruebas clínicas. El Clordiazepóxido está disponible en cápsulas que contienen 5 mg, 10 mg o 25 mg de Clordiazepóxido HCl.

El clorhidrato de Clordiazepóxido tarda varias horas en alcanzar los niveles máximos en sangre y la semivida del fármaco oscila entre 24 y 48 horas. Tras interrumpir la administración del fármaco, los niveles plasmáticos disminuyen lentamente durante varios días. Se excreta en la orina entre un 1 % y un 2 % en forma inalterada y entre un 3 % y un 6 % en forma conjugada.

La posología actual recomendada de Drotaverina y Clordiazepóxido es de 3 tabletas al día cada una, lo que suma 6 tabletas al día, si a un paciente se le prescriben ambos medicamentos. El número de tabletas diarias suele influir directamente en el cumplimiento terapéutico del paciente. Combinando ambos fármacos en una sola pastilla, es posible reducir la carga de pastillas de los fármacos, aumentando así el cumplimiento terapéutico de los pacientes. El uso de fórmulas combinadas es un método emergente para reducir la carga de pastillas, sobre todo en pacientes con múltiples condiciones crónicas. Al reducir la carga total de pastillas y simplificar los regímenes de medicación, las combinaciones fijas han demostrado mejorar la adherencia al medicamento en varios estudios. Sin embargo, la combinación de distintos principios activos que conserven la eficacia sin detrimento de la estabilidad es difícil de formular.

La combinación de dosis fija (CDF) se define como una combinación de dos o más principios farmacéuticos activos o compuestos formulados como un único medicamento independientemente de su forma de dosificación. Cada fármaco de la CDF tiene un modo de acción independiente y proporciona efectos farmacológicos sinérgicos, aditivos o complementarios. Los pacientes con IBS presentan con frecuencia una amplia gama de comorbilidades que contribuyen a la carga de la enfermedad y es probable que se les

prescriban múltiples medicamentos. Sin embargo, llevar la cuenta de varios programas de dosificación para múltiples medicamentos puede ser una carga para estos pacientes. Esto puede conducir a un menor cumplimiento por parte del paciente de un programa de dosis aprobado, lo que a su vez conduce a una menor eficacia del medicamento.

5 Una CDF que incluya una combinación de un agente antiespasmódico y un agente ansiolítico puede ser útil para pacientes con dolor abdominal asociado a ansiedad o enfermedad refractaria. Por ello, se han introducido preparados que combinan otros agentes y que han sido generalmente aceptados. Una combinación utilizada en el tratamiento del IBS
10 consiste en bromuro de clidinio/mebeverina (agente antiespasmódico) y Clordiazepóxido (agente ansiolítico). Además, se conoce el uso de Drotaverina/HCL de mebeverina o Clordiazepóxido individualmente en el tratamiento de trastornos gastrointestinales funcionales. Sin embargo, no se conoce en la técnica una CDF de Drotaverina y una benzodiacepina.

15 Algunas posibles combinaciones de agentes antiespasmódicos con otros agentes estudiados en la literatura son las siguientes:

20 La solicitud de patente de India 5678/CHE/2014 divulga una formulación farmacéutica a dosis fijas de un fármaco analgésico y antiespasmódico (Drotaverina). WO2019149917 se refiere a una composición farmacéutica que comprende metamizol, Drotaverina y cafeína. La solicitud de patente de India 2208/MUM/2013 divulga una CDF de mebeverina y uno o más
25 agentes antiflatulentos. WO2016041036 se refiere a una composición farmacéutica que contiene un agente analgésico (ketorolaco trometamina) y un agente antiespasmódico que puede ser hioscina, pargerverina, tolterodina, mebeverina o papaverina.

25 La presente divulgación incluye la CDF de Drotaverina, como el agente antiespasmódico, con el fármaco ansiolítico Clordiazepóxido (CDO), que constituye una
30 disolución atractiva para proporcionar un alivio eficaz del colon espástico y los síntomas asociados de ansiedad y tensión en el tracto gastrointestinal. En virtud de sus diferentes mecanismos de acción, la combinación de ambos agentes puede proporcionar un alivio completo y rápido del dolor, el espasmo y/o la ansiedad en pacientes con IBS.

30 En consecuencia, los inventores de la presente divulgación realizaron estudios experimentales para combinar la drotaverina como agente antiespasmódico y el clordiazepóxido como agente ansiolítico. Sin embargo, se observó una degradación significativa de Clordiazepóxido y Drotaverina cuando se mezclaron. Los detalles de los

experimentos realizados y los resultados obtenidos se describen en la presente.

Existe la necesidad en la técnica de un formato de suministro de fármacos que permita formular estas dos clases de fármacos como una CDF en una sola pastilla para facilitar la administración y mejorar el cumplimiento por parte del paciente. Se necesita una combinación
5 o formulación(es) farmacéutica(s) químicamente estable(s) que contenga(n) los fármacos activos Drotaverina y Clordiazepóxido.

También existe en la técnica la necesidad de métodos para proporcionar un envase farmacéutico adecuado para las formulaciones de CDF que comprenden Clordiazepóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y Drotaverina o una sal farmacéuticamente
10 aceptable de la misma. El uso de formatos de envasado también puede influir en la estabilidad de estas formas farmacéuticas de dosificación, permitiendo periodos de almacenamiento más largos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA DIVULGACIÓN

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona una CDF que comprende
15 drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y una benzodiacepina. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona una CDF que comprende Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y Clordiazepóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la CDF comprende un núcleo y un recubrimiento que rodea al núcleo, y el núcleo comprende al menos una capa. En
20 algunas modalidades, el núcleo comprende Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el recubrimiento que rodea al núcleo comprende Clordiazepóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades el núcleo comprende al menos dos capas, una capa comprende Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una segunda capa comprende Clordiazepóxido
25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el núcleo comprende además una tercera capa, en donde la tercera capa se encuentra entre la primera capa que comprende Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la segunda capa que comprende Clordiazepóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la tercera capa comprende un excipiente inerte.

30 En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona una CDF que comprende 20-300 mg de Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable de la Drotaverina es el

clorhidrato de Drotaverina. En algunas modalidades, la CDF comprende 2,5-40 mg de Clordiazepóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable del Clordiazepóxido es el clorhidrato de Clordiazepóxido.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona una CDF que
5 comprende un agente de recubrimiento, en donde el agente de recubrimiento comprende polivinilpirrolidona, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, dextrina, maltodextrina, lactosa, D-manitol, polímero de alcohol polivinílico, copolímero de ácido metacrílico, copolímero de aminoalquilmetacrilato, o copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, o una combinación de los mismos. En
10 algunas modalidades, el agente de recubrimiento comprende además un plastificante, un agente antiaglomerante, un opacificante o un agente colorante, o una combinación de los mismos.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona una CDF que comprende un agente acidificante, un antioxidante, un diluyente, un aglutinante, un
15 tensoactivo, un lubricante o un deslizante, o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, el agente acidificante comprende ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico o ácido tartárico, o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, el antioxidante comprende hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, galato de propilo, ácido ascórbico o cisteína,
20 o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, el diluyente comprende lactosa monohidratada, lactosa anhidra, manitol, almidón de maíz, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, almidón 1500, celulosa cristalina, celulosa en polvo, celulosa de grado directamente comprimible, sorbitol, xilitol, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, fosfato cálcico dibásico o fosfato cálcico tribásico, o una combinación de los mismos. En algunas
25 modalidades, el aglutinante comprende hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, copovidona, acacia en polvo, gelatina, goma guar, un carbómero, metilcelulosa, un polimetacrilato o un almidón, o una combinación de los mismos. En algunas modalidades, el tensoactivo comprende un copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, un alquil sulfato, un alquil aril sulfonato, polietilenglicol o un polisorbato, o
30 una combinación de los mismos. En algunas modalidades, el lubricante comprende estearato de magnesio, monoestearato de glicerilo, ácido palmítico, talco, cera carnauba, estearato de calcio, estearato de sodio, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio, estearato de zinc, monoestearato de polioximetileno, silicato de calcio, dióxido de silicio, un aceite o grasa vegetal hidrogenada, ácido esteárico o behenato de glicerilo, o una combinación de los

mismos. En algunas modalidades, el deslizante comprende dióxido de silicio coloidal o talco, o una combinación de los mismos.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona una CDF preparada mediante un proceso de compresión directa. En algunas modalidades, la CDF se prepara mediante un proceso de granulación en seco. En algunas modalidades, la CDF se prepara mediante un proceso de granulación húmeda. En algunas modalidades, la CDF se prepara mediante un proceso de lecho fluidizado. En algunas modalidades, la CDF se envasa junto con un desecante farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la CDF se envasa en un entorno de gas inerte. En algunas modalidades, la CDF presenta una estabilidad química aceptable a los seis meses de acuerdo con las directrices de la ICH.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona una CDF que comprende clorhidrato de Drotaverina, Clordiazepóxido y ácido cítrico, en donde la formulación comprende un núcleo bicapa con un recubrimiento, en donde el clorhidrato de Drotaverina se encuentra en una capa del núcleo, y en donde el Clordiazepóxido se encuentra en una segunda capa del núcleo. En algunas modalidades, la CDF se prepara mediante un proceso de granulación en seco.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un método para preparar una CDF de Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y Clordiazepóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende un núcleo con un recubrimiento mediante un proceso de compresión directa, en donde el método comprende: Mezclar ingredientes intragranulares para el núcleo de la CDF; cargar el ingrediente intragranular en una tableteadora; comprimir la mezcla de ingredientes intragranulares para formar el núcleo de la CDF; y recubrir el núcleo con una capa hasta que el peso de la capa sea del 1-5 % del peso de la CDF.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un método para preparar una CDF de Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y Clordiazepóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende un núcleo con un recubrimiento mediante un proceso de granulación en seco, en donde el método comprende: Mezclar ingredientes intragranulares para el núcleo de la CDF; aplicar precompresión o compactar la mezcla de ingredientes intragranulares para obtener compactos; moler y tamizar los compactos para obtener gránulos tamizados; mezclar los gránulos tamizados con al menos un excipiente para obtener una mezcla final; cargar la mezcla final en una tableteadora; comprimir la mezcla final para formar el núcleo de la CDF;

y recubrir el núcleo con una capa hasta que el peso de la capa sea del 1-5 % del peso de la CDF.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un método para preparar una CDF de Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y Clordiazepóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende un núcleo con un recubrimiento mediante un proceso de granulación húmeda, en donde el método comprende: Mezclar ingredientes intragranulares para el núcleo de la CDF; cizallar la mezcla de ingredientes intragranulares junto con una disolución aglutinante utilizando un granulador de mezcla rápida para obtener gránulos; secar los gránulos para obtener gránulos secos; mezclar los gránulos secos con al menos un excipiente para obtener una mezcla final; cargar la mezcla final en una tableteadora; comprimir la mezcla final para formar el núcleo de la tableta; y recubrir el núcleo con una capa hasta que el peso de la capa sea del 1-5 % del peso de la CDF.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un método para preparar una CDF de Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y Clordiazepóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende un núcleo con un recubrimiento mediante un proceso de lecho fluidizado, en donde el método comprende: Mezclar ingredientes intragranulares para un núcleo de la CDF; formar gránulos a partir de los ingredientes intragranulares mezclados y una disolución aglutinante granulación en lecho fluidizado; secar los gránulos para obtener gránulos secos; mezclar los gránulos secos con al menos un excipiente para obtener una mezcla final; cargar la mezcla final en una tableteadora; comprimir la mezcla final para formar el núcleo de la CDF; y recubrir el núcleo con una capa hasta que el peso de la capa sea del 1-5 % del peso de la CDF.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un método para preparar una CDF de Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y Clordiazepóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende un núcleo multicapa con un recubrimiento mediante un proceso de compresión directa, en donde el método comprende: Mezclar por separado los ingredientes intragranulares para cada capa del núcleo; cargar las mezclas finales separadas para cada capa del núcleo en una tableteadora; comprimir las mezclas finales separadas para formar el núcleo multicapa de la CDF; y recubrir el núcleo con una capa hasta que el peso de la capa sea del 1-5 % del peso de la combinación de dosis fija.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un método para preparar

una CDF de Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y Clordiazepóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende un núcleo multicapa con un recubrimiento mediante un proceso de granulación en seco, en donde el método comprende: Mezclar ingredientes intragranulares para cada capa del núcleo; aplicar precompresión o compactar las mezclas de ingredientes intragranulares separadas para obtener compactos para cada capa del núcleo; moler y tamizar los compactos separados para obtener gránulos tamizados para cada capa del núcleo; mezclar los gránulos tamizados separados con al menos un excipiente para obtener una mezcla final para cada capa del núcleo; cargar las mezclas finales separadas para cada capa del núcleo en una tableteadora; comprimir las mezclas finales separadas para formar el núcleo multicapa de la CDF; y recubrir el núcleo con una capa hasta que el peso de la capa sea del 1-5 % del peso de la CDF.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un método para preparar una CDF de Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y Clordiazepóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende un núcleo multicapa con un recubrimiento mediante un proceso de granulación húmeda, en donde el método comprende: Mezclar los ingredientes intragranulares para cada capa del núcleo multicapa; cizallar las mezclas intragranulares separadas de ingredientes junto con una disolución aglutinante utilizando un granulador de mezcla rápida para obtener gránulos para cada capa del núcleo; secar los gránulos separados para obtener gránulos secos para cada capa del núcleo; mezclar los gránulos secos separados con al menos un excipiente para obtener una mezcla final para cada capa del núcleo; cargar las mezclas finales separadas para cada capa del núcleo en una tableteadora; comprimir las mezclas finales para formar el núcleo multicapa de la CDF; y recubrir el núcleo con una capa hasta que el peso de la capa sea del 1-5 % del peso de la CDF.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un método para preparar una CDF de Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y Clordiazepóxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende un núcleo multicapa con un recubrimiento mediante un proceso de lecho fluidizado, en donde el método comprende: Mezclar los ingredientes intragranulares para cada capa del núcleo; formar gránulos a partir de los ingredientes intragranulares mezclados y una disolución aglutinante mediante granulación en lecho fluidizado; secar los gránulos separados para obtener gránulos secos para cada capa del núcleo; mezclar los gránulos secos separados con al menos un excipiente para obtener una mezcla final para cada capa del núcleo; cargar las mezclas finales separadas para cada capa del núcleo en una tableteadora; comprimir las mezclas finales para

formar el núcleo multicapa de la CDF; y recubrir el núcleo con una capa hasta que el peso de la capa sea del 1-5 % del peso de la CDF.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un método para tratar al menos un síntoma de trastorno gastrointestinal caracterizado por condiciones espásticas de los músculos lisos en un sujeto que lo necesite. Ciertas condiciones ejemplares que pueden tratarse de acuerdo con algunas modalidades incluyen el tratamiento del síndrome del intestino irritable (colon irritable, colon espástico, colitis mucosa), el tratamiento de manifestaciones gastrointestinales de ansiedad y tensión en el tracto gastrointestinal, el tratamiento del dolor abdominal o el tratamiento de espasmos gastrointestinales secundarios a enfermedades orgánicas del aparato digestivo, tales como úlceras gástricas y duodenales, enterocolitis aguda, etc.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de al menos un síntoma de trastorno gastrointestinal caracterizado por condiciones espásticas de los músculos lisos en un sujeto que lo necesite. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se utiliza en el tratamiento del síndrome del intestino irritable (colon irritable, colon espástico, colitis mucosa), el tratamiento de manifestaciones gastrointestinales de ansiedad y tensión en el tracto gastrointestinal, el tratamiento del dolor abdominal o el tratamiento de espasmos gastrointestinales secundarios a enfermedades orgánicas del aparato digestivo, tales como úlceras gástricas y duodenales, enterocolitis aguda, o una combinación de las mismas.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona una combinación que comprende Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y al menos una benzodiacepina formulada como medicamento único.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En algunos aspectos, la presente divulgación se refiere a una CDF farmacéutica de agentes antiespasmódicos y ansiolíticos y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, la combinación es una CDF adecuada para la vía de administración oral. En algunas modalidades, la divulgación se refiere a formulaciones farmacéuticas químicamente estables que incluyen Drotaverina y Clordiazepóxido, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y a los usos de los mismos.

En algunas modalidades, la divulgación trata de nuevas CDF estables. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas novedosas son productos de CDF químicamente estables y biodisponibles. Basándose en los datos de estabilidad acelerada, ciertas formulaciones de CDF han reducido significativamente la degradación química cuando se formulan como una CDF de los agentes activos en un núcleo de una sola capa, un núcleo de dos capas o un núcleo de múltiples capas. En algunas modalidades, las formas de dosificación son “tableta en tableta” o “tabletas recubiertas por compresión”, “tabletas en cápsulas”, “tabletas multicapa”, “gránulos recubiertos de fármaco” o “mini-tabletas dentro de cápsulas”. En algunas modalidades, las formas de dosificación son tabletas comprimidas o recubiertas en cápsulas duras, tabletas multicapas, tabletas recubiertas por compresión. En algunas modalidades, las formas de dosificación no tienen un recubrimiento. En algunas modalidades, los comprimidos tienen un recubrimiento.

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona una CDF que comprende un agente ansiolítico y un agente antiespasmódico, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, la presente divulgación se refiere a una CDF que comprende Clordiazepóxido, Drotaverina y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, la presente divulgación se refiere a una CDF que comprende Clordiazepóxido, Drotaverina y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden materiales de relleno, aglutinantes, estabilizantes, antioxidantes, desintegrantes, lubricantes o materiales de recubrimiento, o combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, la presente divulgación se refiere a una CDF que comprende Clordiazepóxido, Drotaverina y excipientes farmacéuticamente aceptables que incluyen un acidulante.

En algunas modalidades, la presente divulgación se refiere a una CDF que comprende Clordiazepóxido, Drotaverina y excipientes farmacéuticamente aceptables que incluyen un acidulante que comprende ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico o ácido tartárico, o combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, la presente divulgación se refiere a una CDF que comprende Clordiazepóxido, Drotaverina y excipientes farmacéuticamente aceptables que incluyen un antioxidante.

En algunas modalidades, la presente divulgación se refiere a una CDF que comprende Clordiazepóxido, Drotaverina y excipientes farmacéuticamente aceptables que incluyen un antioxidante que comprende hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, galato de propilo, ácido ascórbico o cisteína, o combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, la presente divulgación se refiere a una CDF de Clordiazepóxido y Drotaverina, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la formulación farmacéutica comprende un núcleo con una o más capas y un recubrimiento que rodea el núcleo y se utiliza en el tratamiento del síndrome del intestino irritable (colon irritable, colon espástico, colitis mucosa), el tratamiento de las manifestaciones gastrointestinales de ansiedad y tensión en el tracto gastrointestinal, el tratamiento del dolor abdominal, o el tratamiento de los espasmos gastrointestinales secundarios a enfermedades orgánicas del aparato digestivo, tales como úlceras gástricas y duodenales, enterocolitis aguda, etc.

En algunas modalidades, la presente divulgación se refiere a una CDF que comprende Clordiazepóxido, Drotaverina y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la CDF comprende un núcleo con una o más capas y un recubrimiento que rodea el núcleo, en donde el recubrimiento comprende una cubierta de gelatina o un material no a base de gelatina, tales como HPMC o materiales vegetales.

En algunas modalidades, el recubrimiento comprende un agente de recubrimiento que comprende polivinilpirrolidona (PVP), metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica, dextrina, maltodextrina, lactosa, D-manitol, polímero de alcohol polivinílico, copolímero de ácido metacrílico, copolímero de aminoalquilmetacrilato o copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo, o combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, el agente de recubrimiento comprende un plastificante (por ejemplo, triacetina, ftalato de dietilo, etc.), un agente antiaglomerante (por ejemplo, talco), un opacificante (por ejemplo, óxidos de titanio o aluminio), o un agente colorante (por ejemplo, colorantes naturales y sintéticos aprobados para uso farmacéutico), o combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, las formulaciones recubiertas con película comprenden uno o más agentes base de recubrimiento de película que comprenden alcohol polivinílico o

carboximetilcelulosa sódica, o copolímero de ácido metacrílico, o combinaciones de los mismos. Algunas de estas modalidades han mostrado una estabilidad de almacenamiento mejorada para los activos Drotaverina y Clordiazepóxido.

5 En algunas modalidades, el sistema disolvente utilizado para el recubrimiento de la película comprende un disolvente de base acuosa. En algunas modalidades, el sistema disolvente comprende un disolvente hidroalcohólico. En algunas modalidades, el sistema disolvente comprende un disolvente no acuoso compuesto por cloruro de metileno, acetona o alcohol isopropílico, o combinaciones de los mismos.

10 En algunas modalidades, las CDF divulgadas utilizan formas de envasado que suprimen la permeación de la humedad. Los ejemplos de este material de envasado adecuado incluyen un recipiente de polietileno de alta densidad (HDPE) para unidades de dosificación a granel. En algunas modalidades, este recipiente también puede contener un desecante. Un desecante es cualquier agente secante que elimina la humedad del aire. Ciertos desecantes ejemplares incluyen gel de sílice, desecantes de arcilla, sulfato de calcio, cloruro de calcio, 15 óxido de calcio, zeolita, alúmina activada, carbón activado y combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, las CDF divulgadas de Drotaverina y Clordiazepóxido se presentan en envases de dosis unitarias que son sustancialmente impermeables al intercambio gaseoso, tales como blísteres de Aluminio/Aluminio (Alu/Alu), un blíster de himopolímero de Alu-policloro-3-floroetileno/laminado de PVC.

20 En algunas modalidades de la presente divulgación, las CDF demuestran una buena estabilidad química durante todo el periodo de validez del medicamento y cumplen las normas deseadas por las agencias reguladoras de todo el mundo. En algunas modalidades, las CDF se formulan en una forma de dosificación, tal como liberación rápida, liberación inmediata, liberación lenta, sublingual, intravenosa, liberación controlada, liberación retardada, una 25 combinación de liberación inmediata y controlada, formulaciones de nanoencapsulación, y/o un sistema de suministro resistente a la manipulación o al abuso.

En algunas modalidades, las CDF divulgadas en la presente comprenden una benzodiacepina. Las benzodiacepinas son medicamentos ansiolíticos que se utilizan para tratar los trastornos de ansiedad. En algunas modalidades, el agente ansiolítico es una 30 benzodiacepina. Entre las benzodiacepinas ejemplares se incluyen Clonazepam, Alprazolam, Diazepam, Oxazepam, Lorazepam o Clordiazepóxido, o una combinación de los mismos.

Los estudios de laboratorio iniciales de los inventores demostraron que el API Clordiazepóxido muestra una degradación significativa en medio ácido, así como en condiciones básicas y oxidativas. Mientras que el HCl de Drotaverina mostró la mejor estabilidad química en pH ácido, se degrada significativamente en disolución básica y de peróxido. Por lo tanto, los inventores llevaron a cabo estudios sobre la interacción de los fármacos y evaluaron la estabilidad química de las muestras. Se observó que cuando se combinaron los API de Clordiazepóxido y HCl de Drotaverina, se produjo una interacción química significativa entre los dos principios activos. Existe una degradación significativa de Clordiazepóxido y Drotaverina cuando se mezclan. Los fármacos activos Drotaverina y Clordiazepóxido en una combinación o formulación sufren una interacción química que da lugar a la degradación de los restos activos y a la formación de degradantes que no son terapéuticamente activos, como se muestra en la Tabla 1. La presencia de cantidades significativas de impurezas indicó que la mezcla de Drotaverina y Clordiazepóxido produce una degradación mutua.

Tabla 1: Impurezas obtenidas tras mezclar el HCl de Drotaverina y API de Clordiazepóxido

Condición	Inicial		40°C/75% de RH (1 mes)	
Nombre de la impureza	RRT	% p/p	RRT	% p/p
Desconocido en lugar del resto activo de Clordiazepóxido	0,89	0,67	0,89	25,16
Desconocido en lugar del resto activo de Drotaverina	1,65	0,00	1,65	0,17
Otros desconocidos	1,51	0,00	1,51	0,48
Impurezas totales		0,67		25,81

En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona combinaciones de dosis fijas (CDF) farmacéuticas estables que suministran Drotaverina y Clordiazepóxido en una sola pastilla para facilitar la administración y mejorar el cumplimiento por parte del paciente. En algunas modalidades, las CDF son formas de dosificación de liberación inmediata de Drotaverina y Clordiazepóxido, que proporcionan un rendimiento equivalente o similar a los productos comercializados independientes de Drotaverina en tabletas y Clordiazepóxido en tabletas. En algunas modalidades, las CDF también presentan uno o más de los perfiles de

disolución de liberación sostenida, liberación controlada y liberación inmediata. En algunas modalidades, la divulgación proporciona núcleos monocapa o sistemas de liberación de fármacos con núcleo monocapa. Por ejemplo, en algunas modalidades, la CDF se formula como un núcleo monocapa con un recubrimiento o cápsulas de liberación inmediata. En algunas modalidades, la divulgación proporciona unidades de dosificación “multicapa” o “multicomponente”. En algunas modalidades, las formas de dosificación son “tableta en tableta” o “tabletas recubiertas por compresión”, “tabletas en cápsulas”, “tabletas multicapa”, “gránulos recubiertos de fármaco” o “mini-tabletas dentro de cápsulas”. Por ejemplo, en algunas modalidades, la CDF se formula como un núcleo bicapa o multicapa con un recubrimiento. En algunas modalidades, la divulgación proporciona CDF químicamente estables de Drotaverina y Clordiazepóxido para minimizar la interacción química significativa de estos dos fármacos cuando se mezclan.

En algunas modalidades, las CDF se fabrican mediante compresión directa, granulación en seco, granulación húmeda o técnicas de procesamiento en lecho fluidizado. En algunas modalidades, la Drotaverina y el Clordiazepóxido, o sus sales farmacéuticamente aceptables, están separados físicamente entre sí. En algunas modalidades, la separación física incluye la colocación de una capa separadora o de barrera “*intercalada*” entre la capa que contiene Drotaverina y la capa que contiene Clordiazepóxido. En algunas modalidades, la Drotaverina y el Clordiazepóxido se separan incluyendo uno de los activos en un núcleo y el otro activo en un recubrimiento. En algunas modalidades, la Drotaverina y el Clordiazepóxido se separan incluyendo los activos en granulados o pellets, que contienen uno de los activos. En algunas modalidades, se emplea el recubrimiento de una o más de las composiciones que contienen API y las formas de dosificación pueden entonces formularse como tabletas o cápsulas.

En algunas modalidades, la divulgación aborda el problema de la inestabilidad debida a la interacción química de la Drotaverina y el Clordiazepóxido o sus sales farmacéuticamente aceptables mediante novedosos diseños de formulación junto con al menos un componente ácido o antioxidante en la CDF. En algunas modalidades, la separación física incluye la colocación de una capa separadora o de barrera “*intercalada*” entre la capa que contiene Drotaverina y la capa que contiene Clordiazepóxido. En algunas modalidades, la Drotaverina y el Clordiazepóxido se separan incluyendo uno de los activos en un núcleo y el otro activo en un recubrimiento. En algunas modalidades, la Drotaverina y el Clordiazepóxido se separan incluyendo los activos en granulados o pellets, que contienen uno de los activos. En algunas modalidades, se emplea el recubrimiento de una o más de las composiciones que contienen

API y las formas de dosificación pueden entonces formularse como tabletas o cápsulas.

En algunas modalidades, las CDF se preparan por compresión directa que comprende la mezcla de Drotaverina junto con los excipientes farmacéuticamente aceptables en un núcleo, y el recubrimiento del núcleo con un recubrimiento que comprende Clordiazepóxido, con o sin una capa de polímero inactivo entre el núcleo y el recubrimiento de Clordiazepóxido. En algunas modalidades, los pasos implicados en el proceso de compresión directa son los siguientes:

Pesaje y mezclado de los ingredientes intragranulares, incluidos el fármaco activo, los diluyentes, los desintegrantes y los lubricantes de la formulación, para obtener una mezcla final. La mezcla final se carga en una tableteadora a la que sigue la compresión para formar un núcleo. A continuación, el núcleo comprimido se recubre con composiciones adecuadas de recubrimiento de película hasta que el peso del recubrimiento sea del 1-5 % del peso de la CDF.

En algunas modalidades, una CDF se prepara por granulación en seco de Drotaverina junto con los excipientes farmacéuticamente aceptables en un núcleo, mientras que el Clordiazepóxido se utiliza para recubrir el núcleo que contiene Drotaverina con o sin una capa de polímero inactivo entre el núcleo y el recubrimiento de Clordiazepóxido. En algunas modalidades, los pasos implicados en el proceso de granulación en seco son los siguientes:

Se lleva a cabo el pesaje y el mezclado de los ingredientes intragranulares de la formulación; a continuación, se realiza la precompresión o la compactación de los ingredientes mezclados para obtener compactos. Tras la compactación, se procede a la molienda y el tamizado de los compactos para obtener gránulos tamizados. A continuación, los gránulos tamizados se mezclan con desintegrantes y lubricantes, lo que da lugar a la formación de la mezcla final. La mezcla final se carga en una tableteadora a la que sigue la compresión para formar el núcleo. El núcleo comprimido puede recubrirse utilizando composiciones de recubrimiento de película adecuadas hasta que el peso del recubrimiento sea del 1-5 % del peso de la CDF.

En algunas modalidades, se prepara una CDF por granulación húmeda que comprende Drotaverina y excipientes farmacéuticamente aceptables en un núcleo, mientras que el Clordiazepóxido se utiliza para recubrir el núcleo que contiene Drotaverina con o sin una capa de polímero inactivo entre el núcleo de Drotaverina y el recubrimiento de Clordiazepóxido. En algunas modalidades, los pasos implicados en el proceso de granulación

húmeda son los siguientes:

El pesaje y el mezclado de los ingredientes intragranulares de la formulación para obtener gránulos mixtos se realiza mediante granulación de alto cizallamiento junto con una diolución aglutinante utilizando un granulador mezclador rápido (SARAL Engineering, Gujarat, India). Al mezclado le sigue el secado para obtener gránulos secos. A continuación, los gránulos secos se mezclan con desintegrantes y lubricantes dando lugar a la mezcla final para el núcleo. La mezcla final se carga en una tableteadora y luego se comprime para obtener una tableta comprimida. Las tabletas comprimidas pueden recubrirse utilizando composiciones de recubrimiento de película adecuadas hasta que el peso del recubrimiento sea del 1-5 % del peso de la CDF.

En algunas modalidades, una CDF se prepara mediante un procesamiento en lecho fluidizado que consiste en preparar gránulos de Drotaverina junto con excipientes farmacéuticamente aceptables en un núcleo, mientras que el Clordiazepóxido se utiliza para recubrir el núcleo con o sin una capa inactiva entre el núcleo y el recubrimiento de Clordiazepóxido. En algunas modalidades, los pasos del proceso de tratamiento en lecho fluidizado son los siguientes:

Pesaje y mezclado de los ingredientes intragranulares de la formulación, seguido de la formación de gránulos a partir de los ingredientes intragranulares mezclados y una diolución aglutinante mediante granulación en lecho fluidizado; seguido del secado de los gránulos para obtener gránulos secos. A continuación, los gránulos secos se mezclan con desintegrantes y lubricantes, lo que da lugar a la formación de la mezcla final. La mezcla final se carga en la tableteadora y se comprime para formar el núcleo. El núcleo comprimido puede recubrirse utilizando composiciones de recubrimiento de película adecuadas hasta que el peso del recubrimiento sea del 1-5 % del peso de la CDF.

En algunas modalidades, una CDF se prepara por compresión directa que implica la preparación de capas de núcleo individuales, una capa que comprende Clordiazepóxido y excipientes farmacéuticamente aceptables, y otra capa que comprende Drotaverina y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, la mezcla de las capas individuales se comprime a continuación para formar el núcleo bicapa. En algunas modalidades, se forma un núcleo tricapa incluyendo una capa de excipiente inerte intercalada entre la capa de Drotaverina y la capa de Clordiazepóxido. En algunas modalidades, el excipiente inerte comprende manitol, fosfato dicálcico, lactosa anhidra, dióxido de silicio coloidal, almidón (seco), estearato de magnesio o talco purificado. En algunas modalidades,

los pasos implicados en el proceso de compresión directa son los siguientes:

Para cada capa, se pesan y mezclan por separado los ingredientes intragranulares de la formulación, incluidos el fármaco activo, los diluyentes, los desintegrantes y los lubricantes, para obtener mezclas finales separadas de las capas individuales del núcleo bicapa. La mezcla final de las dos capas se carga en tolvas separadas en una tableteadora y se comprime para obtener el núcleo bicapa comprimido. El núcleo bicapa comprimido puede recubrirse utilizando composiciones de recubrimiento de película adecuadas hasta que el peso del recubrimiento sea del 1-5 % del peso de la CDF.

En algunas modalidades, una CDF se prepara por granulación en seco que implica la preparación de capas de núcleo individuales, una capa de núcleo que comprende Clordiazepóxido y excipientes farmacéuticamente aceptables, y otra capa que comprende Drotaverina y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, las capas individuales se comprimen a continuación para formar un núcleo bicapa. En algunas modalidades, se forma un núcleo tricapa incluyendo una capa de excipiente inerte intercalada entre la capa de Drotaverina y la capa de Clordiazepóxido. En algunas modalidades, el excipiente inerte comprende manitol, fosfato dicálcico, lactosa anhidra, dióxido de silicio coloidal, almidón (seco), estearato de magnesio o talco purificado. En algunas modalidades, los pasos de fabricación que intervienen en el proceso de granulación en seco son los siguientes:

Pesaje y mezclado de los ingredientes intragranulares de la formulación para obtener ingredientes mezclados para cada capa del núcleo por separado; seguido de la precompresión o compactación de los ingredientes mezclados por separado para obtener compactos para cada capa del núcleo. Tras la compactación, se realiza la molienda y tamizado de los compactos separados para cada capa del núcleo. A continuación, los gránulos tamizados por separado se mezclan con desintegrantes y lubricantes, lo que da lugar a la formación de la mezcla final de las dos capas separadas. La mezcla final de cada capa individual se carga en tolvas separadas en una tableteadora y, a continuación, se comprime para formar el núcleo bicapa comprimido. El núcleo bicapa comprimido puede recubrirse utilizando composiciones de recubrimiento de película adecuadas hasta que el peso del recubrimiento sea del 1-5 % del peso de la CDF.

En algunas modalidades, una CDF se prepara por granulación húmeda que implica la preparación de capas de núcleo individuales, una capa que comprende Clordiazepóxido y excipientes farmacéuticamente aceptables, y otra capa que comprende Drotaverina y

excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, las capas individuales se comprimen a continuación para formar un núcleo bicapa. En algunas modalidades, se obtiene un núcleo tricapa al incluir una capa de excipiente inerte intercalada entre la capa de Drotaverina y la capa de Clordiazepóxido. En algunas modalidades, el excipiente inerte
5 comprende manitol, fosfato dicálcico, lactosa anhidra, dióxido de silicio coloidal, almidón (seco), estearato de magnesio o talco purificado. En algunas modalidades, los pasos implicados en el proceso de granulación húmeda son los siguientes:

Pesaje y mezclado de los ingredientes intragranulares de la formulación para cada capa del núcleo por separado, cizallado de los ingredientes intragranulares mezclados junto
10 con una disolución aglutinante para obtener gránulos mezclados para cada capa del núcleo mediante granulación de alto cizallamiento utilizando un granulador mezclador rápido (SARAL Engineering, Gujarat, India). Los gránulos se separan y luego se secan para obtener gránulos secos para cada capa del núcleo. A continuación, los gránulos secos separados se mezclan con desintegrantes y lubricantes, lo que da lugar a mezclas finales separadas de las capas
15 individuales. Las mezclas finales de las distintas capas se cargan en tolvas separadas en una tableteadora y, a continuación, se comprimen para obtener un núcleo bicapa comprimido. Las tabletas comprimidas pueden recubrirse utilizando composiciones de recubrimiento de película adecuadas hasta que el peso del recubrimiento sea del 1-5 % del peso de la CDF.

En algunas modalidades, una CDF se prepara por un procesamiento en lecho
20 fluidizado que implica la preparación de capas de núcleo individuales, una capa que comprende Clordiazepóxido y excipientes farmacéuticamente aceptables, y otra capa que comprende Drotaverina y excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, las capas individuales se comprimen a continuación para formar un núcleo bicapa. En algunas modalidades, se obtiene un núcleo tricapa al incluir una capa de excipiente
25 inerte intercalada entre la capa de Drotaverina y la capa de Clordiazepóxido. En algunas modalidades, el excipiente inerte comprende manitol, fosfato dicálcico, lactosa anhidra, dióxido de silicio coloidal, almidón (seco), estearato de magnesio o talco purificado. En ciertas modalidades, los pasos del proceso de tratamiento en lecho fluidizado son los siguientes:

Pesaje y mezclado de los ingredientes intragranulares de la formulación para cada
30 capa del núcleo por separado, seguido de la formación de gránulos para cada capa del núcleo a partir de los ingredientes intragranulares mezclados y una disolución aglutinante, y granulación en lecho fluidizado. A continuación, los gránulos separados se secan para obtener gránulos secos para cada capa del núcleo. A continuación, los gránulos secos separados se

mezclan con desintegrantes y lubricantes, lo que da lugar a la formación de mezclas finales separadas de las capas individuales. Las mezclas finales de las distintas capas se cargan en tolvas separadas en una tableteadora y, a continuación, se comprimen para obtener un núcleo bicapa. Las tabletas comprimidas pueden recubrirse utilizando composiciones de recubrimiento de película adecuadas hasta que el peso del recubrimiento sea del 1-5 % del peso de la CDF.

En algunas modalidades, una CDF se prepara utilizando más de un proceso. En algunas modalidades, se utiliza un proceso para preparar una capa de la CDF y un proceso diferente para preparar una segunda capa de la CDF. Por ejemplo, una capa que comprende Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se prepara mediante un proceso de compresión directa, un proceso de granulación en seco, un proceso de granulación en húmedo o un proceso de lecho fluidizado, y una segunda capa que comprende una benzodiazepina se prepara mediante uno de los otros tres procesos. Por ejemplo, una capa que comprende Drotaverina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se prepara mediante un proceso de granulación húmeda y una segunda capa que comprende una benzodiazepina se prepara mediante un proceso de compresión directa.

En algunas modalidades, un líquido de granulación puede comprender agua o un disolvente no acuoso junto con otros excipientes, tales como diluyentes o materiales de relleno, aglutinantes, tensoactivos, antioxidantes, acidificantes, desintegrantes, deslizantes o lubricantes, o combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, los diluyentes utilizados en la presente divulgación incluyen azúcares, tales como lactosa monohidratada, lactosa anhidra, manitol; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de maíz, almidones pregelatinizados y almidón 1500; y derivados de la celulosa, tales como celulosa cristalina y celulosa en polvo, y celulosas de grado directamente compresible. En algunas modalidades, los diluyentes incluyen sorbitol, xilitol, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, fosfato cálcico dibásico o fosfato cálcico tribásico, o combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, los desintegrantes utilizados en la presente divulgación incluyen almidón seco, almidón glicolato sódico, risperidona, croscarmelosa sódica, L-HPC o ácido algínico, o combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, los aglutinantes utilizados en la presente divulgación incluyen hidroxipropilcelulosa, también denominada HPC (por ejemplo, Klucel™ LF y Klucel™

EXF), diversos grados de hidroxipropilmetilcelulosa, también denominada hipromelosa (por ejemplo, productos Methocel™), polivinilpirrolidona o povidona de diversos grados (tales como los grados K25, K29, K30 y K90), copovidona (por ejemplo, Plasdone™ S 630), acacia en polvo, gelatina, goma guar, carbómeros (por ejemplo, productos Carbopol®), metilcelulosa, polimetacrilatos o almidones, o combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, los tensoactivos utilizados en la presente divulgación incluyen copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno (poloxámeros), sulfatos de alquilo (por ejemplo, lauril sulfato de sodio, estearil sulfato de sodio, oleil sulfato de sodio y cetil sulfato de sodio), alquil aril sulfonato (por ejemplo, dodecil benceno sulfonato de sodio y dialquil sulfosuccinato de sodio), polietilenglicol o polisorbatos, o combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, los lubricantes utilizados en la presente divulgación incluyen estearato de magnesio, monoestearato de glicerilo, ácido palmítico, talco, cera carnauba, estearato de calcio, estearato de sodio, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio, estearato de zinc, monoestearato de polioximetileno, silicato de calcio, dióxido de silicio, aceites y grasas vegetales hidrogenados, ácido esteárico o behenato de glicerilo, o combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, los deslizantes utilizados en la presente divulgación incluyen dióxido de silicio coloidal y/o talco.

En algunas modalidades, las formas de dosificación en tableta están recubiertas con película para enmascarar el sabor amargo de la Drotaverina al tragarla los pacientes. En algunas modalidades, el recubrimiento de película de las tabletas también mejoró la estabilidad de almacenamiento del medicamento tanto para los activos de Drotaverina como de Clordiazepóxido.

Algunos ejemplos con los propósitos representativos sin limitar el alcance de la divulgación se ilustran a continuación

Ejemplo 1: Tableta de Drotaverina y Clordiazepóxido (Drotaverina en el núcleo de la tableta con Clordiazepóxido en el recubrimiento)

Se fabrican tabletas que contienen Drotaverina en el núcleo y Clordiazepóxido en el recubrimiento. Las tabletas se formulan mediante un proceso de granulación húmeda. El proceso comprende mezclar los ingredientes intragranulares que comprenden los gránulos de

Drotaverina (aproximadamente 25 a 40 % p/p) junto con los excipientes farmacéuticamente aceptables en el núcleo. Los gránulos se secan y después se mezclan con desintegrantes y lubricantes para formar una mezcla final. A continuación, la mezcla final se carga en una tableteadora y se comprime para formar un núcleo comprimido. El núcleo comprimido se recubre utilizando composiciones de recubrimiento de película adecuadas. El recubrimiento sobre el núcleo comprende Clordiazepóxido (0,5 a 3,00 % p/p) con o sin recubrimiento de polímero inactivo entre el núcleo y la capa de recubrimiento de Clordiazepóxido.

Los activos y excipientes farmacéuticamente aceptables en las tabletas en % p/p se ilustran en la Tabla 2 a continuación:

Tabla 2: Activos y excipientes farmacéuticamente aceptables en tabletas que comprenden Drotaverina en el núcleo y Clordiazepóxido en el recubrimiento de película

Tableta monocapa		
No. de serie	Ingredientes	% p/p
Material intragranular		
1	HCl de Drotaverina	32,00
2	Celulosa microcristalina	8,00
3	Lactosa monohidratada	35,00
4.	Ácido cítrico	5,00
Disolución aglutinante		
5	Agua purificada	q.s.
6	PVP K 30	3,20
Material extragranular		
7	MCC PH 102	9,60
8	Talco	1,20
9	Ácido ascórbico	2,00
10	Estearato de magnesio	2,00
Recubrimiento de película		
9	Clordiazepóxido	2,00

10	Recubrimiento de película Formulación	4,00
11	Agua purificada*	q.s.
12	Alcohol isopropílico	q.s.

Ejemplo 2: Tableta de Drotaverina y Clordiazepóxido (Drotaverina y Clordiazepóxido en el núcleo de la tableta)

Se fabrican tabletas que contienen Drotaverina y Clordiazepóxido en el núcleo, y que además contienen un recubrimiento de película. Las tabletas se formulan por el método de granulación húmeda. El proceso comprende mezclar los ingredientes intragranulares que comprenden los gránulos de Drotaverina (aproximadamente 25 a 40 % p/p) y Clordiazepóxido (aproximadamente 0,5 a 3,5 % p/p) junto con los excipientes farmacéuticamente aceptables en el núcleo. El método de granulación y los excipientes utilizados en él estabilizan el HCl de Drotaverina y el HCl de Clordiazepóxido en la tableta. Los gránulos se secan y después se mezclan con desintegrantes y lubricantes para formar la mezcla final. A continuación, la mezcla final se carga en una tableteadora y se comprime para formar un núcleo comprimido. El núcleo comprimido se recubre utilizando composiciones de recubrimiento de película adecuadas.

Los activos y excipientes farmacéuticamente aceptables en las tabletas en % p/p se ilustran en la Tabla 3 a continuación:

Tabla 3: Activos y excipientes farmacéuticamente aceptables en tabletas monocapa que contienen Drotaverina y Clordiazepóxido en el núcleo

Tableta monocapa		
No. de serie	Ingredientes	% p/p
Material intragranular		
1	HCl de Drotaverina	32,00
	Clorhidrato de Clordiazepóxido	2,24
2	Almidón de maíz	8,00
3	Lactosa monohidratada	36,76
4	Ácido maleico	3,00

Disolución aglutinante		
5	IPA	q.s.
6	PVP K 30	3,20
Material extragranular		
7	MCC PH 102	11,60
8	Talco	1,20
9	Fumarato de estearilo sódico	2,00
Recubrimiento de película		
10	Formulación de recubrimientos de película	4,00
11	Agua purificada*	q.s.

Ejemplo 3: Tabletado bicapa de Drotaverina y Clordiazepóxido (Proceso de granulación húmeda)

Se fabrican tabletas bicapa que contienen Drotaverina y Clordiazepóxido en capas separadas en el núcleo. Las tabletas se formulan por el método de granulación húmeda.

- 5 Este proceso de preparación de tabletas bicapa que comprenden Drotaverina y Clordiazepóxido en capas separadas comprende la mezcla por separado de los activos Drotaverina (aproximadamente 30 a 50 % p/p) y Clordiazepóxido (aproximadamente 2 a 7 % p/p) y los ingredientes intragranulares para obtener gránulos mezclados mediante granulación de alto cizallamiento utilizando un granulador mezclador rápido. A continuación, los gránulos
- 10 mezclados se someten a secado para obtener gránulos secos. A continuación, los gránulos secos se mezclan con desintegrantes y lubricantes, lo que da lugar a la formación de una mezcla final para la capa de Drotaverina y una mezcla final para la capa de Clordiazepóxido. Las capas separadas se cargan en tolvas separadas en una tableteadora, seguida de la compresión de las capas separadas para obtener un núcleo bicapa comprimido. A
- 15 continuación, el núcleo bicapa comprimido se recubre con composiciones de recubrimiento de película adecuadas.

Los activos y excipientes farmacéuticamente aceptables en las tabletas en % p/p se ilustran en las Tablas 4-7 a continuación:

Tabla 4: Activos y excipientes farmacéuticamente aceptables en tabletas bicapa que

contienen Drotaverina y Clordiazepóxido en capas separadas

1ª capa		
No. de serie	Ingredientes	% p/p
Material intragranular		
1	HCl de Drotaverina	40,00
2	Almidón de maíz	5,00
3	Lactosa monohidratada	38,50
4	Ácido fumárico	4,00
Disolución aglutinante		
4	IPA	q.s.
5	Hidroxipropilcelulosa	2,50
Material extragranular		
6	Crospovidona	7,50
7	Talco	1,00
8	Ácido esteárico	1,50

2ª capa		
No. de serie	Ingredientes	% p/p
Material intragranular		
1	Clordiazepóxido	5,00
2	Almidón de maíz	10,00
3	Lactosa monohidratada	58,70
4	Amarillo crepúsculo	0,30
Disolución aglutinante		
4	IPA	q.s.
5	PVP K 30	3,00
Material extragranular		

6	MCC PH 102	18,00
7	Metabisulfito de sodio	2,00
8	Talco	1,00
9	Dibehenato de glicerilo	2,00
Recubrimiento de película		
1	Material del recubrimiento de película	2,50

Tabla 5: Activos y excipientes farmacéuticamente aceptables en tabletas bicapa que contienen Drotaverina y Clordiazepóxido en capas separadas

1ª capa		
No. de serie	Ingredientes	% p/p
Material intragranular		
1	HCl de Drotaverina	35,00
2	Almidón de maíz	5,00
3	Lactosa monohidratada	43,50
4	Ácido fumárico	4,00
Disolución aglutinante		
4	IPA	q.s.
5	Povidona K-90	2,50
Material extragranular		
6	Crospovidona	7,50
7	Talco	1,00
8	Ácido esteárico	1,50

2ª capa		
No. de serie	Ingredientes	% p/p
Material intragranular		
1	Clordiazepóxido	7,00

2	Almidón de maíz	10,00
3	Lactosa monohidratada	56,70
4	Amarillo crepúsculo	0,30
Disolución aglutinante		
4	IPA	q.s.
5	PVP K 30	3,00
Material extragranular		
6	MCC PH 102	18,00
7	Metabisulfito de sodio	2,00
8	Talco	1,00
9	Dibehenato de glicerilo	2,00
Recubrimiento de película		
1	Material del recubrimiento de película	2,50

Tabla 6: Activos y excipientes farmacéuticamente aceptables en tabletas bicapa que contienen Drotaverina y Clordiazepóxido en capas separadas

1ª capa		
No. de serie	Ingredientes	% p/p
Material intragranular		
1	HCl de Drotaverina	45,00
2	Almidón de maíz	6,00
3	Lactosa monohidratada	33,50
4	Ácido cítrico	3,00
Disolución aglutinante		
4	IPA	q.s.
5	Hidroxipropilmetilcelulosa	2,50
Material extragranular		
6	Crospovidona	7,50

7	Talco	1,00
8	Ácido esteárico	1,50

2ª capa		
No. de serie	Ingredientes	% p/p
Material intragranular		
1	Clordiazepóxido	6,00
2	Almidón de maíz	10,00
3	Lactosa monohidratada	59,70
4	Amarillo crepúsculo	0,30
Disolución aglutinante		
4	IPA	q.s.
5	PVP K 30	3,00
Material extragranular		
6	MCC PH 102	18,00
7	Metabisulfito de sodio	2,00
8	Talco	1,00
9	Dibehenato de glicerilo	2,00
Recubrimiento de película		
1	Material del recubrimiento de película	2,50

Tabla 7: Activos y excipientes farmacéuticamente aceptables en tabletas bicapa que contienen Drotaverina y Clordiazepóxido en capas separadas

1ª capa		
No. de serie	Ingredientes	% p/p
Material intragranular		
1	HCl de Drotaverina	50,00
2	Almidón de maíz	5,00

3	Celulosa microcristalina	28,50
4	Ácido fumárico	4,00
Disolución aglutinante		
4	IPA	q.s.
5	Hidroxipropilcelulosa	2,50
Material extragranular		
6	Crospovidona	7,50
7	Talco	1,00
8	Ácido esteárico	1,50

2ª capa		
No. de serie	Ingredientes	% p/p
Material intragranular		
1	Clordiazepóxido	4,00
2	Celulosa microcristalina	11,00
3	Lactosa monohidratada	58,70
4	Amarillo crepúsculo	0,30
Disolución aglutinante		
4	IPA	q.s.
5	PVP K 30	3,00
Material extragranular		
6	MCC PH 102	18,00
7	Metabisulfito de sodio	2,00
8	Talco	1,00
9	Dibehenato de glicerilo	2,00
Recubrimiento de película		
1	Material del recubrimiento de película	2,50

Ejemplo 4: Tabletas bicapa de Drotaverina y Clordiazepóxido (Dos procesos

diferentes)

Se fabrican tabletas bicapa que contienen Drotaverina y Clordiazepóxido en capas separadas en el núcleo. La capa de Drotaverina se prepara con un método de granulación húmeda, mientras que la capa de Clordiazepóxido se prepara con un método de compresión directa.

Este proceso de preparación de la capa de Drotaverina comprende mezclar Drotaverina (aproximadamente del 30 al 50 % p/p) e ingredientes intragranulares para obtener gránulos mixtos mediante granulación de alto cizallamiento junto con una disolución aglutinante utilizando un granulador mezclador rápido. A continuación, los gránulos mezclados se someten a secado para obtener gránulos secos. A continuación, los gránulos secos se mezclan con desintegrantes y lubricantes, con lo que se forma una mezcla final para la capa de Drotaverina.

El proceso de preparación de la capa de Clordiazepóxido comprende la mezcla de Clordiazepóxido (aproximadamente del 2 al 7 % p/p) y los ingredientes intragranulares para obtener una mezcla final. La mezcla final se carga en una tableteadora a la que sigue una compresión para formar una capa.

La capa de Drotaverina y la capa de Clordiazepóxido se cargan en tolvas separadas en una tableteadora, seguida de la compresión de las capas separadas para obtener un núcleo bicapa comprimido. A continuación, el núcleo bicapa comprimido se recubre con composiciones de recubrimiento de película adecuadas.

Los activos y excipientes farmacéuticamente aceptables en las tabletas en % p/p se ilustran en la Tabla 8 a continuación:

Tabla 8: Activos y excipientes farmacéuticamente aceptables en tabletas bicapa que contienen Drotaverina y Clordiazepóxido en capas separadas

1ª capa		
No. de serie	Ingredientes	% p/p
Material intragranular		
1	HCl de Drotaverina	41,73
2	MCC PH 200	20,00

3	Manitol	21,77
4	Croscarmelosa sódica	2,00
Disolución aglutinante		
5	Ácido cítrico	2,50
6	PVP K 30	2,50
7	IPA	q.s.
8	Agua	q.s.
Material extragranular		
9	Croscarmelosa sódica	2,00
10	MCC PH 102	5,00
11	Talco	1,00
12	Dibehenato de glicerilo	1,00

2ª capa		
No. de serie	Ingredientes	% p/p
Materiales intragranulares		
1	Clordiazepóxido	5,02
2	MCC silicificado	48,98
3	Manitol	40,00
Materiales extragranulares		
4	Croscarmelosa sódica	3,00
5	Talco	1,00
6	Dibehenato de glicerilo	2,00
Recubrimiento de película		
No. de serie	Ingredientes	% p/p
1	Material del recubrimiento de película	3,00

Ejemplo 5: Tabletas bicapa de Drotaverina y Clordiazepóxido (Proceso de

granulación en seco)

Se fabrican tabletas bicapa que contienen Drotaverina y Clordiazepóxido en capas separadas en el núcleo. Las tabletas se formulan por el método de granulación en seco.

- Este proceso de preparación de tabletas bicapa que comprenden Drotaverina y Clordiazepóxido en capas separadas comprende la mezcla por separado de los activos Drotaverina (aproximadamente del 30 al 50 % p/p) y Clordiazepóxido (aproximadamente del 2 al 7 % p/p) y los ingredientes intragranulares de cada capa para obtener ingredientes mezclados separados para cada capa del núcleo, seguida de una precompresión o compactación de los ingredientes mezclados separados para obtener compactos para cada capa del núcleo. Tras la compactación, los compactos separados se muelen y se tamizan para obtener gránulos tamizados separados para cada capa del núcleo. A continuación, los gránulos tamizados por separado se mezclan con desintegrantes y lubricantes, lo que da lugar a la formación de una mezcla final de las dos capas separadas. La mezcla final de cada capa individual se carga en tolvas separadas en una tableteadora y, a continuación, se comprime para formar el núcleo bicapa comprimido. El núcleo bicapa comprimido puede recubrirse utilizando composiciones de recubrimiento de película adecuadas hasta que el peso del recubrimiento sea del 1-5 % del peso de la CDF.

Los activos y excipientes farmacéuticamente aceptables en las tabletas en % p/p se ilustran en las Tablas 9-11 a continuación:

- Tabla 9: Activos y excipientes farmacéuticamente aceptables en tabletas bicapa que contienen Drotaverina y Clordiazepóxido en capas separadas

1ª capa		
No. de serie	Ingredientes	% p/p
Material intragranular		
1	HCl de Drotaverina	41,73
2	MCC PH 200	35,77
3	Croscarmelosa sódica	8,00
4	Ácido cítrico	2,50
5	PVP K 30	2,50

Material extragranular		
6	Croscarmelosa sódica	2,00
7	MCC PH 102	5,00
8	Talco	1,00
9	Dibehenato de glicerilo	1,50

2ª capa		
No. de serie	Ingredientes	% p/p
Material de premezcla		
1	Clordiazepóxido	5,02
2	MCC silicificado	48,98
3	Manitol	40,00
Material de lubricación		
4	Croscarmelosa sódica	3,00
5	Talco	1,00
6	Dibehenato de glicerilo	2,00
Recubrimiento de película		
No. de serie	Ingredientes	% p/p
1	Material del recubrimiento de película	3,00

Tabla 10: Activos y excipientes farmacéuticamente aceptables en tabletas bicapa que contienen Drotaverina y Clordiazepóxido en capas separadas

1ª capa		
No. de serie	Ingredientes	% p/p
Material intragranular		
1	HCl de Drotaverina	41,73
2	Fosfato dicálcico	31,77

3	MCC PH101	12,00
4	Ácido cítrico	2,50
5	PVP K 30	2,50
Material extragranular		
6	Croscarmelosa sódica	2,00
7	MCC PH 102	5,00
8	Talco	1,00
9	Dibehenato de glicerilo	1,50
2ª capa		
No. de serie	Ingredientes	% p/p
Material de premezcla		
1	Clordiazepóxido	5,02
2	MCC silicificado	45,98
3	Manitol	43,00
Material de lubricación		
4	Croscarmelosa sódica	3,00
5	Talco	1,00
6	Dibehenato de glicerilo	2,00
Recubrimiento de película		
No. de serie	Ingredientes	% p/p
1	Material del recubrimiento de película	3,00

Tabla 11: Activos y excipientes farmacéuticamente aceptables en tabletas bicapa que contienen Drotaverina y Clordiazepóxido en capas separadas

1ª capa		
No. de serie	Ingredientes	% p/p
Material intragranular		

1	HCl de Drotaverina	41,73
2	Manitol	28,77
3	MCC PH101	15,00
4	Ácido cítrico	2,50
5	PVP K 30	2,50
Material extragranular		
6	Croscarmelosa sódica	2,00
7	MCC PH 102	5,00
8	Talco	1,00
9	Dibehenato de glicerilo	1,50

2ª capa		
No. de serie	Ingredientes	% p/p
Material de premezcla		
1	Clordiazepóxido	5,02
2	Fosfato dicálcico	42,98
3	Manitol	46,00
Material de lubricación		
4	Croscarmelosa sódica	3,00
5	Talco	1,00
6	Dibehenato de glicerilo	2,00
Recubrimiento de película		
No. de serie	Ingredientes	% p/p
1	Material del recubrimiento de película	3,00

Ejemplo 4: Datos de estabilidad

Se probó la estabilidad de algunas de las CDF comentadas anteriormente. Las CDF

mostraron una buena estabilidad química según los datos de estabilidad acelerada actualmente disponibles utilizando las directrices ICH ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$ durante 6 meses). Los datos de estabilidad de tabletas ejemplares monocapa y bicapa de la CDF de la divulgación se presentan en las Tablas 12 y 13 a continuación.

5 Tabla 12: Datos de estabilidad por lotes de la CDF en la Tabla 3

Detalles de lote→		40 °C ± 2 °C/75 % HR ± 5 % HR en blíster Alu-Alu para tabletas monocapa				
Condición de almacenamiento→		Inicial	1 M Acc Alu/Alu	2 M Acc Alu/Alu	3 M Acc Alu/Alu	6 M Acc Alu/Alu
Ensayo (Resultados)						
DROTAVERINA [Contenido declarado: 80,0 mg]		99,65 %	99,53 %	98,37 %	98,21 %	98,20 %
CLORDIAZEPÓXIDO [Contenido declarado: 5,0 mg]		100,10 %	99,87 %	99,43 %	99,34 %	99,23 %
Sustancia relacionada (Resultados)						
DROTAVERINA	ÁCIDO DROTAVERÍNICO	ND	ND	ND	ND	ND
	AMINA DE DROTAVERINA	ND	ND	ND	ND	ND
	AMIDA DE DROTAVERINA	ND	ND	ND	ND	ND
	DROTAVERLADINA	0,18	0,19	0,27	0,29	0,31
	Máximo desconocido	0,04	0,06	0,10	0,13	0,15
CLORDIAZEPÓXIDO	CDO IMP-A	0,05	0,24	0,34	0,43	0,58
	CDO IMP-B	ND	ND	ND	ND	ND
	CDO IMP-C	ND	ND	ND	ND	ND
	Máximo desconocido	0,03	0,05	0,08	0,08	0,09
OTROS	Otro desconocido más alto	ND	0,02	0,03	0,02	0,02

Tabla 13: Datos de estabilidad por lotes de la CDF en la Tabla 11

Detalles de lote→	40 °C ± 2 °C/75 % HR ± 5 % HR en blíster de Alu-
-------------------	--

		Alu para tabletas bicapa				
Condición de almacenamiento→		Inicial	1 M Acc Alu/Alu	2 M Acc Alu/Alu	3 M Acc Alu/Alu	6 M Acc Alu/Alu
Ensayo (Resultados)						
DROTAVERINA [Contenido declarado: 80,0 mg]		100,10 %	99,85 %	98,67 %	98,53 %	98,23 %
CLORDIAZEPÓXIDO [Contenido declarado: 5,0 mg]		101,30 %	100,20 %	99,40 %	99,39 %	99,45 %
Sustancia relacionada (Resultados)						
DROTAVERINA	ÁCIDO DROTAVERÍNICO	ND	ND	ND	ND	ND
	AMINA DE DROTAVERINA	ND	ND	ND	ND	ND
	AMIDA DE DROTAVERINA	ND	ND	ND	ND	ND
	DROTAVERLADINA	0,12	0,18	0,23	0,20	0,20
	Máximo desconocido	0,07	0,09	0,13	0,12	0,12
CLORDIAZEPÓXIDO	CDO IMP-A	0,01	0,21	0,38	0,49	0,51
	CDO IMP-B	ND	ND	ND	ND	ND
	CDO IMP-C	ND	ND	ND	ND	ND
	Máximo desconocido	0,02	0,04	0,06	0,06	0,08
OTROS	Otro desconocido más alto	ND	0,02	0,03	0,02	0,02

Aunque la materia se ha descrito en la presente con referencia a ciertas modalidades de la misma, son posibles otras modalidades. A título ilustrativo, la combinación y la formulación de la divulgación comprenden Drotaverina y Clordiazepóxido como el agente antiespasmódico y agente ansiolítico, respectivamente. Sin embargo, los expertos en la

5 técnica entenderán que el alcance de la divulgación se extendería a otras combinaciones y formulaciones de agentes antiespasmódicos y ansiolíticos conocidos en el campo de la técnica.