

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 168**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08863025 .6**

96 Fecha de presentación: **15.12.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2231121**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.09.2010**

54 Título: **COMPOSICIONES FARMACEUTICAS.**

30 Prioridad:  
**14.12.2007 GB 0724478**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.11.2011**

73 Titular/es:  
**KARO BIO AB**  
**NOVUM**  
**141 57 HUDDINGE, SE**

72 Inventor/es:  
**ANDERSSON, Carl-Magnus;**  
**QVARNSTRÖM, Johanna;**  
**BERGGREN, Jonas y**  
**NILSSON, Marita**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 369 168 T3

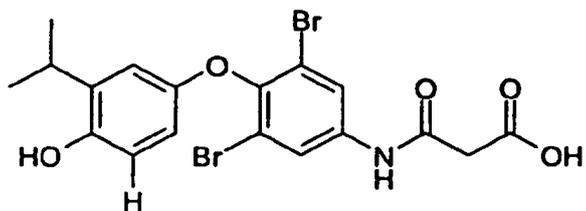
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas. En particular, se refiere a composiciones farmacéuticas en las que los principios farmacológicamente activos se protegen de la degradación.

5 El Compuesto 1A que posee la siguiente estructura:



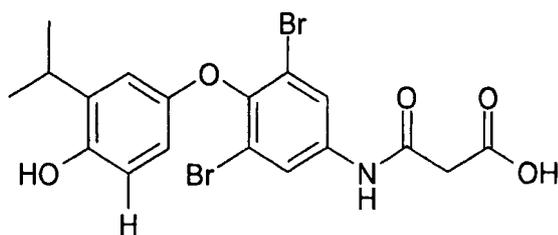
Compuesto 1A

se describe en el documento WO 01/60784 (de nombre según la IUPAC, ácido 3-[[3,5-dibromo-4-[4-hidroxi-3-(1-  
 10 metiletil)-fenoxi]-fenil]-amino]-3-oxopropanoico) El Compuesto 1A y una serie de compuestos afines se describen  
 como agonistas de receptores de hormonas tiroideas, en particular el receptor de TR $\beta$ . Dichos compuestos deberían  
 ser útiles en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con disfunción metabólica o que depende de  
 la expresión de un gen regulado por triyodotironina (T $_3$ ). Dichas enfermedades incluyen, por ejemplo, obesidad,  
 hipercolesterolemia, aterosclerosis, arritmias cardíacas, depresión, osteoporosis, hipotiroidismo, bocio, cáncer de  
 15 tiroides así como glaucoma e insuficiencia cardíaca congestiva. En el documento WO 2007/110226, se describen  
 formulaciones del compuesto 1A y compuestos afines.

Se ha descubierto que determinadas composiciones que contienen el compuesto 1A tienden a cambiarse de color  
 cuando se conservan durante un tiempo prolongado lo que indica degradación de la composición durante amplios  
 periodos de tiempo. Adicionalmente, se ha descubierto que la degradación significativa de las composiciones,  
 específicamente, la degradación del principio activo, el compuesto 1A, se produce rápidamente cuando la  
 20 composición se conserva a temperatura ambiente y que se necesita refrigeración si las composiciones deben  
 conservarse sin que se produzcan niveles de degradación inaceptables.

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica adecuada para  
 administración oral, que comprende una mezcla de:

(i) un compuesto de fórmula IA:

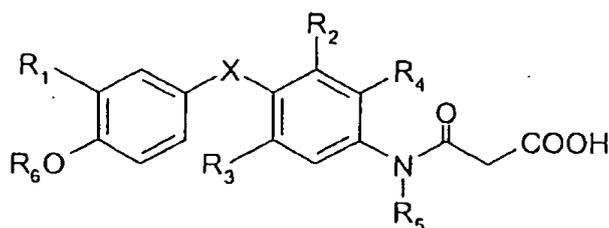


Formula IA

25 o una sal o éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;  
 (ii) un sólido particulado farmacéuticamente aceptable que es un carbonato o bicarbonato metálico del  
 Grupo 1 o Grupo 2; y  
 (iii) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos adicionales,

30 en la que el componente (ii) constituye al menos el 1% en peso de la mezcla.

El compuesto de fórmula IA es un ejemplo de un compuesto de Fórmula I:



Formula I

en la que:

R<sub>1</sub> se selecciona de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

X es oxígeno (-O-), o metileno (-CH<sub>2</sub>-);

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes y son halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>4</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>5</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; y

R<sub>6</sub> es hidrógeno o un Grupo alcanilo o aroilo, u otro Grupo capaz de bioconversión para generar la estructura fenólica libre en la que R<sub>6</sub> = HI.

Sorprendentemente se descubrió que una composición que comprendía una mezcla de un compuesto de fórmula I y al menos el 1% en peso en base al peso total de la mezcla de un sólido particulado básico farmacéuticamente aceptable, tal como carbonato de calcio, reducía significativamente la degradación de la composición en comparación con formulaciones que no comprendían dichos sólidos particulados básicos, particularmente composiciones tales como las descritas en el documento WO 2007/110226. Se descubrió que las composiciones que comprendían los compuestos de Fórmula I mezclados con carbonato de calcio tenían estabilidad en almacenamiento mejorada, especialmente durante amplios periodos y/o cuando se conservaban a temperatura ambiente. Por otro lado diversos excipientes farmacéuticos distintos, tales como manitol, tenían un efecto perjudicial sobre la estabilidad de las composiciones que comprendían los compuestos de Fórmula I. En particular, se descubrió que incluso los compuestos de Fórmula I que se habían molido durante la preparación de una forma de dosificación no se degradaban significativamente cuando la composición farmacéutica incluía un sólido particulado básico farmacéuticamente aceptable, tal como carbonato de calcio. Se ha demostrado que la degradación es un problema significativo en composiciones molidas. El término "molido", como se emplea en el presente documento, se refiere a la trituración de un sólido en un molino u otro triturador para formar un polvo fino.

Se ha descubierto que, un producto de degradación principal del compuesto 1A, se produce de la descarboxilación del Grupo funcional β-ceto del ácido carboxílico para formar una acetamida (compuesto 2A). Se ha descubierto que cuando una composición farmacéutica que comprende el compuesto 1A también comprende carbonato calcio la formación del compuesto 2A es significativamente más lenta.

Un sólido particulado que es un carbonato o bicarbonato metálico de metal alcalino (Grupo 1) o metal alcalinotérreo (Grupo 2) es un ejemplo de un sólido particulado básico.

La expresión "sólido particulado básico", como se usa en el presente documento, se refiere a un sólido particulado que proporciona un pH alcalino en agua pura. El término "ácido", como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia que proporciona un pH ácido en agua. Por ejemplo, una sustancia que proporciona un pH menor que 7,0, preferentemente un pH menor que 6,5 y especialmente un pH menor que 6,0 cuando se dispersa o se disuelve en agua pura. Una sustancia neutra es una sustancia que proporciona un pH neutro en agua, es decir, una sustancia que proporciona un pH de aproximadamente 7,0 cuando se dispersa o se disuelve en agua pura. El término "relleno", como se usa en el presente documento, se refiere a una material sólido particulado usado para constituir la masa de una preparación farmacéutica.

Entre los ejemplos de un carbonato o bicarbonato metálico del Grupo 1 o Grupo 2 se incluye: carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de magnesio o bicarbonato de calcio. Los sólidos particulados particularmente preferidos que son un carbonato o bicarbonato metálico de metal alcalino (Grupo 1) o metal alcalinotérreo (Grupo 2) incluyen carbonato de calcio y carbonato de magnesio. Un 10% en peso de una dispersión de carbonato de calcio en agua pura proporciona un pH de aproximadamente 8,3. La composición puede incluir más de un sólido particulado que es un carbonato o bicarbonato metálico de metal alcalino (Grupo 1) o metal alcalinotérreo (Grupo 2). Los sólidos particulados farmacéuticamente aceptables que son un carbonato o bicarbonato metálico de metal alcalino (Grupo 1) o metal alcalinotérreo (Grupo 2) están presentes a un nivel suficiente para atenuar la degradación de las composiciones. El nivel específico que es suficiente para conseguir dicha atenuación depende, al menos en parte, de la composición global del comprimido u otra forma de dosificación sólida. En determinadas matrices, bastará una carga lo suficientemente baja como para proporcionar un exceso de dicho sólido particulado sobre el compuesto de

fórmula 1A, sin embargo, se prefiere el uso de niveles más elevados de sólido particulado. En la presente invención se incluyen formas de dosificación oral que comprenden desde el 1%. Preferentemente, los sólidos particulados farmacéuticamente aceptable que son un carbonato o bicarbonato metálico de metal alcalino (Grupo 1) o metal alcalinotérreo (Grupo 2), constituyen al menos el 5%, por ejemplo al menos el 10%, por ejemplo al menos el 20%, por ejemplo al menos el 40%, por ejemplo al menos el 50%, por ejemplo al menos el 60%, por ejemplo al menos el 70% en peso de la mezcla. En algunas realizaciones, dichos sólidos particulados farmacéuticamente aceptables constituyen al menos el 80% en peso de la mezcla. En otras realizaciones, dichos sólidos particulados farmacéuticamente aceptables constituyen del 10 al 20% en peso de la mezcla. En realizaciones en las que la composición comprende componentes adicionales tales como un revestimiento además de la mezcla, los sólidos particulados farmacéuticamente aceptables que son un carbonato o bicarbonato metálico de metal alcalino (Grupo 1) o metal alcalinotérreo (Grupo 2) constituyen preferentemente al menos el 10% en peso, 20% en peso, por ejemplo al menos el 40% en peso, por ejemplo al menos el 50% en peso, por ejemplo al menos el 60% en peso de la composición total. En algunas realizaciones en las que la composición comprende componentes adicionales además de la mezcla, los sólidos particulados farmacéuticamente aceptables que son un carbonato o bicarbonato metálico de metal alcalino (Grupo 1) o metal alcalinotérreo (Grupo 2) constituyen al menos el 70% en peso de la composición total por ejemplo al menos el 80% de la composición total. Preferentemente el sólido particulado que es un carbonato o bicarbonato metálico de metal alcalino (Grupo 1) o metal alcalinotérreo (Grupo 2) está presente en la composición como un relleno. Si se desea, pueden estar presentes rellenos distintos a dichos sólidos particulados farmacéuticamente aceptables. En una realización de la invención, la composición, y en particular la mezcla que comprende el compuesto de fórmula 1A o sal o éster o solvato del mismo, carece sustancialmente de cualquier relleno distinto a dichos sólidos particulados, por ejemplo rellenos ácidos o neutros. En otra realización, la composición y especialmente la mezcla contiene uno o más rellenos neutros.

Fue sorprendente descubrir que otros rellenos farmacéuticos habituales no eran tan eficaces atenuando la degradación de las composiciones como los sólidos particulados que son un carbonato o bicarbonato metálico de metal alcalino (Grupo 1) o metal alcalinotérreo (Grupo 2). En particular, se descubrió que el manitol y el hidrogenofosfato de calcio (por ejemplo anhidro) tenían un efecto perjudicial sobre la estabilidad de las composiciones. Preferentemente, la composición, y en particular la mezcla que comprende el compuesto de fórmula I o una sal o éster o solvato del mismo, carece sustancialmente de manitol, sacarosa, glucosa, dextrosa, lactosa, xilitol, fructosa, sorbitol, fosfato de calcio y/o sulfato de calcio. En determinadas realizaciones, la composición de la invención carece sustancialmente de celulosa microcristalina; en otras realizaciones; la composición puede contener celulosa microcristalina. Por ejemplo, los rellenos en la mezcla pueden comprender del 10-20% en peso de sólido particulado básico y del 80-90% en peso de celulosa microcristalina.

La expresión "carece sustancialmente", como se usa en el presente documento cuando se refiere a un constituyente particular de la mezcla, significa que la mezcla contiene no más del 5% en peso del constituyente en base al peso total de la mezcla, preferentemente no más del 2% en peso, más preferentemente no más del 1% en peso y especialmente no más del 0,3% en peso del constituyente en base al peso total de la mezcla. Por ejemplo, la mezcla puede tener no más del 0,1% en peso del constituyente en base al peso total de la mezcla y en algunas realizaciones la mezcla puede tener no más del 0,01% en peso del constituyente en base al peso total de la mezcla.

Además del compuesto de fórmula IA o sal o éster o solvato del mismo y el sólido particulado, que es un carbonato o bicarbonato metálico de metal alcalino (Grupo 1) o metal alcalinotérreo (Grupo 2), la mezcla de las composiciones de la presente invención pueden comprender uno o más excipientes farmacéuticos adicionales. Los excipientes farmacéuticos adicionales preferidos no deberían tener ningún efecto perjudicial sobre la estabilidad del compuesto de fórmula IA o sal o éster o solvato del mismo. Los excipientes farmacéuticos adicionales son preferentemente neutros o básicos. El uno o más excipientes farmacéuticos adicionales pueden comprender uno o más de: un aglutinante, un disgregante y un lubricante. Los aglutinantes ejemplares incluyen maltodextrina. Preferentemente, el aglutinante es maltodextrina. Los disgregantes ejemplares incluyen sales de carboximetil celulosa (estando la sal de sodio disponible en el mercado como croscarmelosa sódica), derivados de carboximetil almidón (tales como sal de sodio que se encuentra disponible en el mercado como Primojel) y almidón (por ejemplo el almidón disponible en el mercado como Maydis amyllum). Preferentemente, el disgregante es carboximetil celulosa, un derivado de carboximetil almidón o almidón. Preferentemente, el lubricante es estearato de magnesio. No se ha observado que la presencia de uno o más de maltodextrina, croscarmelosa sódica, Primojel, Maydis amillum y estearato de magnesio en la composición tenga un efecto perjudicial sobre la estabilidad del compuesto de fórmula IA. En una realización la composición comprende una mezcla de un compuesto de fórmula IA, carbonato de calcio, maltodextrina, carboximetil celulosa y estearato de magnesio.

Los ingredientes que pueden estar presentes en algunas realizaciones en la mezcla de la presente invención, pero que en otras realizaciones de la invención están preferentemente ausentes de la mezcla, incluyen éteres de celulosa (por ejemplo el 2-hidroxiopropilmetil éter de almidón disponible con el nombre comercial Hipromelosa 6); manitol, celulosa; monohidrato lactosa; hidrogenofostato de calcio anhídrido, fosfato de calcio dibásico dihidratado, almidón, por ejemplo, almidón pregelatinizado; gelatina, sílice; polietilenglicol, polivinil acetato ftalato y/o trietil citrato. Se ha descubierto que algunos excipientes ácidos tienen un efecto perjudicial sobre la estabilidad de las composiciones cuando se mezclan con el compuesto de fórmula IA. La mezcla puede carecer sustancialmente de excipientes ácidos.

Las composiciones pueden formularse en un procedimiento en el que los principios activos se mezclen con un disolvente. En las composiciones pueden estar presentes trazas de disolvente.

5 En determinadas realizaciones del primer aspecto de la invención, la composición puede incluir un antioxidante. Los antioxidantes adecuados incluyen, por ejemplo, ascorbato de sodio. Sin embargo, la presencia de antioxidantes ácidos puede ser perjudicial en la estabilidad de la composición. Por lo tanto, en algunas realizaciones de la invención, la mezcla que comprende el compuesto de fórmula IA o una sal o éster o solvato del mismo carece sustancialmente de un antioxidante, especialmente un antioxidante ácido.

10 En una realización adicional, preferida, de la presente invención, la composición se forma en una forma de dosificación sólida (por ejemplo un comprimido o una cápsula) que comprende un núcleo y un revestimiento. Preferentemente, la forma de dosificación es un comprimido. En una realización la composición es un comprimido revestido en el que la mezcla de los componentes (i), (ii) y componentes opcionales (iii) están presentes en el núcleo del comprimido. El componente (i) puede molerse antes o después de mezclarse con el sólido particulado farmacéuticamente aceptable que es un carbonato o bicarbonato metálico de metal alcalino (Grupo 1) o metal alcalinotérreo (Grupo 2).

15 Se ha descubierto que, en las composiciones, puede tolerarse la presencia de diversos excipientes cuando estos compuestos no se mezclan con el compuesto de fórmula IA o sal o éster o solvato del mismo en el núcleo de la forma de dosificación. Por ejemplo, se ha descubierto que cuando diversos excipientes están presentes como un constituyente del revestimiento estos no tienen un efecto perjudicial sobre la estabilidad del compuesto de fórmula IA presente en el núcleo. Por ejemplo, en un revestimiento puede estar presente el trietil citrato sin influir de manera  
20 adversa sobre la estabilidad de la composición mientras que la presencia de trietil citrato en el núcleo de un comprimido puede potenciar la degradación de la composición. El revestimiento puede, por ejemplo, comprender uno o más de copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1), talco (silicato de magnesio), trietil citrato y Opadry® AMB (un material de revestimiento disponible de Colorcon, PA, Estados Unidos). La presencia de ácido esteárico, Opadry AMB, ácido cítrico y talco en los revestimientos de las composiciones que comprenden un núcleo  
25 que tiene un compuesto de fórmula IA no se ha observado que sea perjudicial a la estabilidad.

En una realización, la composición se proporciona con un revestimiento entérico. Preferentemente, la composición es un comprimido con revestimiento entérico. El revestimiento entérico se forma preferentemente usando un polímero disponible en el mercado producido para dicho fin. Como ejemplos de dichos polímeros, pueden mencionarse los basados en acrilatos, metacrilatos o copolímeros de los mismos (tales como la serie de polímeros  
30 de revestimiento entérico comercializados con el nombre Eudragit® por Degussa/Roehm), polivinil acetato ftalato, celulosa acetato ftalato, hidroxipropilmetil celulosa acetato succinato, hidroxipropilmetil celulosa ftalato, hidroximetil celulosa acetato succinato y carboximetilcelulosa. Para diferentes aplicaciones pueden usarse diferentes revestimientos que se disuelven a diferentes intervalos de pH. En una realización particular, el revestimiento entérico comprende un copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo. Los monómeros constituyentes de dicho copolímero pueden presentarse en la proporción 1:1. El revestimiento entérico también contiene preferentemente un componente emoliente, tal como talco. De manera ventajosa, también puede incluirse un plastificante. Un plastificante adecuado es el trietil acetato.

En la mayoría de las circunstancias, puede ser preferible proporcionar un revestimiento inerte entre esta parte de la composición que contiene el compuesto de fórmula IA o sal o éster o solvato del mismo y el revestimiento entérico.  
40 Preferentemente, entre el núcleo de una forma de dosificación y el revestimiento entérico se proporciona un revestimiento inerte. Los revestimientos entéricos están compuestos típicamente de polímeros ácidos y por lo tanto, por su propia naturaleza, tienen el potencial de conducir a cambios perjudiciales en determinados principios activos. De manera similar, un núcleo de comprimido básico puede conducir a cambios perjudiciales en un revestimiento entérico. Un revestimiento inerte interpuesto (fabricado, por ejemplo, a partir de derivados de celulosa, tales como  
45 hidroxipropil celulosa o hidroxipropilmetil celulosa) tiende a inhibir dichas interacciones. Un revestimiento inerte es uno que es resistente a reaccionar con los ingredientes tanto del núcleo del comprimido como con el revestimiento entérico. El revestimiento inerte debería, por su puesto, ser soluble (o de otra manera dispersable) en el medio intestinal para permitir que el principio activo se libere. Los materiales de revestimiento adecuados incluyen copolímeros de injerto PVA-PEG; ésteres de celulosa; ftalato de hipromelosa, celulosa acetato ftalato; hipromelosa; maltodextrina; polidextrosa polivinilpirrolidona y goma laca. Los materiales disponibles en el mercado adecuados para su uso como un revestimiento inerte incluyen por ejemplo los comercializados con los nombres comerciales Aquacoat AS-LG (disponible de FMC), Kollicoat IR (disponible de BASF) y Sepifilm.

La expresión "revestimiento entérico", como se usa en el presente documento, pretende incluir revestimientos aplicados a una forma de composición/dosificación una vez que la forma de dosificación esté esencialmente, o de  
55 otra manera, completa y los aplicados a etapas intermedias de fabricación de formas de dosificación. Por tanto, se incluyen composiciones en las que el compuesto de fórmula IA o sal o éster del mismo se formula con excipientes en gránulos que después se revisten con un revestimiento entérico antes del procesamiento posterior, tal como compresión en comprimidos o el llenado en cápsulas, por ejemplo cápsulas de gelatina. Los expertos en la materia apreciarán que la expresión "revestimiento entérico" pretende adicionalmente especificar un revestimiento que  
60 presenta propiedades de disgregación y disolución específicas. La presente invención se refiere específicamente a dichos revestimientos entéricos que tienen propiedades de disolución que protegen eficazmente a los principios del

núcleo del comprimido, tal como el compuesto de fórmula IA, de la exposición al medio ácido del tracto GI. Se prefieren los revestimientos que disuelven o que, de otra manera, se disgregan o dispersan solamente a valores de pH superiores a 5. Dichos revestimientos pueden disolverse a valores de pH por encima de 5,5, tal como por encima de un pH de 6 o por encima de un pH de 6,5. En la presente invención se incluyen mezclas de diferentes calidades y marcas de dichos revestimientos entéricos.

De acuerdo con un segundo aspecto, la invención proporciona un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica adecuada para administración oral, que comprende la etapa de mezclar un compuesto de fórmula IA una sal o éster o solvato del mismo y un sólido particulado farmacéuticamente aceptable que es un carbonato o bicarbonato metálico de metal alcalino (Grupo 1) o metal alcalinotérreo (Grupo 2). Con estos ingredientes también pueden mezclarse otros excipientes farmacéuticos adicionales. El procedimiento puede comprender la etapa de moler el compuesto de fórmula IA o sal o éster o solvato del mismo. El procedimiento puede comprender la etapa de moler la mezcla o puede comprender la etapa de moler el compuesto de fórmula IA o sal o éster o solvato del mismo antes de mezclarlo con dicho sólido particulado farmacéuticamente aceptable. El procedimiento puede incluir la etapa de granular la mezcla. El procedimiento puede comprender la etapa de proporcionar los gránulos con un revestimiento (por ejemplo, un revestimiento inerte o un revestimiento entérico). El procedimiento puede comprender adicionalmente la etapa de procesar la mezcla en una forma de dosificación unitaria sólida. El procesamiento de la mezcla en la forma de dosificación unitaria sólida puede incluir la etapa de granular la mezcla. La mezcla o gránulos pueden formarse en un núcleo de una forma de dosificación unitaria sólida (por ejemplo, un comprimido). El procedimiento puede comprender la etapa de proporcionar al núcleo de la forma de dosificación unitaria sólida un revestimiento. Preferentemente, el procedimiento incluye la etapa de proporcionar al núcleo de la forma de dosificación unitaria sólida un revestimiento inerte. Preferentemente el procedimiento incluye la etapa de proporcionar al núcleo de la forma de dosificación unitaria sólida un revestimiento entérico.

La invención proporciona adicionalmente un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica adecuada para administración oral que comprende (i) un compuesto de fórmula IA o una sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) un sólido particulado farmacéuticamente aceptable que es un carbonato o bicarbonato metálico de metal alcalino (Grupo 1) o metal alcalinotérreo (Grupo 2) que comprende las etapas de

- a. mezclar opcionalmente dicho sólido particulado farmacéuticamente aceptable y un aglutinante;
- b. disolver el componente (i) en un disolvente;
- c. mezclar la disolución del componente (i) en un disolvente de la etapa (b) con un componente (ii) que opcionalmente se ha mezclado con el aglutinante en la etapa (a) opcional para formar una masa húmeda;
- d. granular opcionalmente la masa húmeda de la etapa (c);
- e. secar la masa húmeda de la etapa (c) o el granulado de la etapa (d) opcional
- f. triturar o moler opcionalmente o filtrar la mezcla;
- g. añadir opcionalmente un disgregante y mezclar
- h. añadir opcionalmente un lubricante y mezclar
- i. formar la mezcla para dar comprimidos
- j. revestir opcionalmente los comprimidos con un revestimiento inerte; y
- k. revestir los comprimidos con un revestimiento entérico.

Cuando el compuesto de fórmula IA está presente en la forma de un éster, se prefiere un éster de alquilo del mismo, especialmente un éster alquilo C<sub>1-4</sub>.

Preferentemente el compuesto de fórmula IA es el ácido libre o una sal, especialmente la sal de calcio. Se cree que la sal de calcio del compuesto de fórmula IA es nueva.

Cuando el compuesto de fórmula IA está presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, dichas sales pueden incluir sales metálicas, tales como sales metálicas de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo sales de sodio, potasio, calcio o magnesio o sales con amoníaco o una amina orgánica, tal como morfolina, tiomorfolina, piperidona, pirrolidina, una mono-, di- o tri- alquilamina inferior, por ejemplo etil, terbutil, dietil, diisopropil, trietil, tributil o dimetilpropilamina, o una mono-, di- o tri- hidroxil alquilamina inferior, por ejemplo, mono-, di- o tri-etanolamina. Las sales preferidas del compuesto de fórmula IA incluyen sales de sodio, potasio, calcio y magnesio y sales con aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables. Se prefiere especialmente la sal de calcio. Se ha descubierto que la sal de calcio del compuesto 1A es particularmente resistente a la degradación.

El compuesto de fórmula IA puede, por supuesto, solvatarse si se desea, por ejemplo pueden usarse hidratos en la presente invención.

La presente invención también proporciona una composición de acuerdo con la invención, para su uso en terapia. Específicamente, la invención encuentra utilidad en la prevención, inhibición o tratamiento de una enfermedad asociada con disfunción metabólica o que depende de la expresión de un gen regulado por triyodotironina (T<sub>3</sub>). Esta enfermedad puede seleccionarse de obesidad, hipercolesterolemia, dislipidemia, aterosclerosis, arritmias cardíacas, depresión, osteoporosis, hipotiroidismo, bocio, cáncer de tiroides así como glaucoma e insuficiencia cardíaca congestiva.

En el uso que acaba de describirse en líneas anteriores, el medicamento o la composición pueden administrarse a un intervalo de dosificación de 30 minutos a un mes. Más preferentemente, el intervalo de dosificación es de uno a siete días, incluso más preferentemente de uno a tres días. El intervalo de dosificación en un ser humano adulto típico para los compuestos (i) estará aproximadamente en 1 µg a aproximadamente 2 µg al día. Para la mayoría de los compuestos (i), la dosis diaria sería menor de 300 µg. Preferentemente, la dosis del compuesto 1 es de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 200 µg al día, más preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 µg al día. Por ejemplo, los compuestos (i) pueden administrarse en una dosis, dos dosis, tres dosis o cuatro dosis al día. Preferentemente, la cantidad del compuesto (i) por dosis unitaria de composición es de 1 a 200 µg, más preferentemente de 1 a 100 µg, más preferentemente de 1, 5, 10, 20, 25 ó 50 µg. Por ejemplo, la cantidad del compuesto (i) por dosis unitaria puede ser de 10 a 100, por ejemplo de 20 a 80, típicamente de 25 a 50 µg.

La composición de acuerdo con la invención puede comprender también un principio adicional farmacológicamente activo seleccionado de agentes hipolipidémicos, que incluyen estatinas, por ejemplo atorvastatina o simvastatina, agentes antidiabéticos, antidepresivos, inhibidores de la reabsorción ósea, supresores del apetito y/o agentes antiobesidad. En una realización particularmente preferida, la composición de acuerdo con la invención, también puede comprender el agente anti hiperlipidémico ezetimiba.

Los principios adicionales farmacológicamente activos tienden a tener efectos aditivos o sinérgicos con el compuesto de fórmula IA o sales, ésteres o solvatos del mismo para potenciar los efectos metabólicos de los mismos. Por lo tanto, la presente invención encuentra utilidad como un medicamento de combinación adecuado para administración oral que comprende:

(1) una primera composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula IA o una sal o éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un sólido particulado farmacéuticamente aceptable que es un carbonato o bicarbonato metálico de metal alcalino (Grupo 1) o metal alcalinotérreo (Grupo 2) y como se ha descrito anteriormente; y

(2) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un antioxidante, en el que la segunda composición farmacéutica contiene al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y en el que la primera y segunda composición farmacéutica pueden administrarse de manera simultánea, secuencial o por separado.

El medicamento de combinación de la presente invención se beneficia del hecho de que, como se describe en el documento WO 2007/110226, es deseable que un antioxidante deba estar presente cuando el compuesto de fórmula IA o sal o éster o solvato se ponga en contacto con un ácido y una fuente de nitrito. El compuesto activo debe contar con al menos un grado de estabilización contra la reacción de nitración, siempre que las dos composiciones del medicamento de combinación se proporcionen en tal proximidad temporal que exista un solapamiento entre sus periodos de residencia en el estómago.

La invención se describirá ahora con más detalle solo a modo de ejemplo y con referencia a los dibujos adjuntos en los que:

La Figura 1 muestra un gráfico HPLC de una muestra recién preparada del compuesto 1A;

La Figura 2 muestra un gráfico HPLC de la muestra 1 del Ejemplo 1 tras un tiempo de conservación de 4 semanas;

La Figura 3 muestra un gráfico HPLC de la muestra 2 del Ejemplo 1 tras un tiempo de conservación de 4 semanas;

La Figura 4 muestra un gráfico HPLC de la muestra 3 del Ejemplo 1 tras un tiempo de conservación de 4 semanas;

La Figura 5 muestra un gráfico HPLC de la muestra 4 del Ejemplo 1 tras un tiempo de conservación de 4 semanas;

La Figura 6 muestra un gráfico HPLC de la muestra 5 del Ejemplo 1 tras un tiempo de conservación de 4 semanas;

La Figura 7 muestra un gráfico HPLC de la muestra 6 del Ejemplo 1 tras un tiempo de conservación de 4 semanas;

La Figura 8 muestra un gráfico HPLC de la muestra 7 del Ejemplo 1 tras un tiempo de conservación de 4 semanas;

La Figura 9 muestra un gráfico HPLC de la muestra 8 del Ejemplo 1 tras un tiempo de conservación de 4 semanas;

En los ejemplos se usan los siguientes materiales ya indicados anteriormente;

Croscarmelosa sódica = CAS 74811-65-7, celulosa, carboximetil éter, sal de sodio, reticulada

Primojel = CAS 9063-38-1; carboximetil almidón sódico

Maydis amyllum = CAS 9005-25-8, almidón

5 Maltrodextrina = CAS 9050-36-6, maltodextrina

Estearato de magnesio = CAS 557-04-0, ácido octadecanoico de magnesio

Hipromelosa = CAS 9004-65-3, celulosa, 2-hidroxipropilmetil éter

Manitol = CAS 69-65-8, D-manitol

Celulosa microcristalina = CAS 9004-34-6, celulosa

10 Lactosa monohidrato = CAS 64044-51-5, O-β-D-galactopiranosil-(1→4)-α-D-glucopiranososa monohidrato, siendo la forma anhidra CAS 63-42-3 O-β-D-galactopiranosil-(1→4)-α-D-glucopiranososa anhidra

Almidón pregel = CAS 9005-25-8, almidón pregelatinizado

Opadry AMB = un material de revestimiento soluble en agua disponible de Colorcon, PA, Estados Unidos

15 Eudragit L30-D50 = un copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (1:1) que está disponible de Degussa/ Roehm GmbH y Co. KG of Darmstadt, Alemania. Preparado con un pH de 2,1 - 3,0 determinado de acuerdo con Ph. Eur 2.2.3.

### **Ejemplo 1 - Compatibilidad del compuesto 1A cuando se mezcla con diversos excipientes**

#### *1.1 - Introducción*

20 El objetivo de este estudio es demostrar la estabilidad del compuesto de fórmula 1A cuando se disuelve en un disolvente y se mezcla con diversas combinaciones de excipientes

#### *1.2 - Preparación de la Muestra*

25 La muestra comparativa 1 y las muestras 2 a 6 se prepararon disolviendo una muestra sin moler de 1 mg del compuesto 1A en una mezcla de etanol y agua 1:1, añadiendo la solución a una mezcla seca de los excipientes enumerados en la Tabla 1 y mezclando con una espátula. La muestra 7 se preparó disolviendo una muestra molida de 1 mg del compuesto 1A en una mezcla de etanol y agua 1:1, añadiendo la solución a una mezcla seca de los excipientes enumerados en la Tabla 1 y mezclando con una espátula.

La muestra 8 se preparó disolviendo una muestra sin moler de 1 mg del compuesto 1 A en etanol, añadiendo la solución a una mezcla seca de los excipientes enumerados en la Tabla 1 y mezclando con una espátula.

**Tabla 1.** Cantidades orientativas de los excipientes en el estudio de compatibilidad de gránulos

Nº	Disolvente (µl)	Hipromelosa (mg)	Celulosa microcr. (mg)	Maltodextrina (mg)	Carbonato Ca (mg)	Croscarmelosa (mg)	Primojel (mg)	Maydus amyllum (mg)	Almidón pregelatinizado (mg)	Granulado <sup>1</sup> (mg)
1	280	7	1579							
2	280			111	1092	140				
3	280			111	1092		140			
4	280			111	1092			140		
5	280			111	1092				140	
6	280									1300
7	0 <sup>2</sup>									1300
8	280 <sup>3</sup>									1300

1.) El granulado contiene carbonato cálcico con maltodextrina al 9%.

2.) Mezcla seca con el compuesto 1A molido.

3.) Compuesto 1A disuelto en 280 µl de etanol, sin añadir agua

## ES 2 369 168 T3

Las muestras 1 a 8 se secaron en un desecador de bandeja a 40 °C durante una noche para eliminar el líquido y después se conservaron en viales abiertos a 50 °C y a una humedad relativa de 75%. Después de dos o cuatro semanas, las muestras se retiraron y se conservaron a temperatura ambiente hasta durante 4 días antes de analizarse.

- 5 Las mezclas del compuesto 1A y los excipientes se transfirieron a un matraz volumétrico de vidrio y se diluyeron a un volumen de 10 ml con una solución de ácido trifluoro acético (TFA) al 0,05% en acetonitrilo/agua 50/50 para proporcionar una solución de 1 mg/ml del compuesto 1A. La solución se agitó durante 20 minutos usando un agitador magnético y después se dejó durante 5 minutos antes de extraer partes alícuotas de 1 ml usando una jeringa de plástico. Las partes alícuotas se filtraron a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en viales de vidrio ámbar para análisis HPLC.

### 1.3 - Resultados

- 15 En la siguiente Tabla 2 se muestran los resultados del análisis HPLC de las muestras conservadas durante 2 y 4 semanas. El producto de degradación primario detectado es el compuesto 2A y por lo tanto el área del gráfico para el producto de degradación del Compuesto 2A se comparó con el área del gráfico para el compuesto 1A. El compuesto 2A es la acetamida formada cuando el compuesto 1A se descarboxiló.

**Tabla 2.** Resultados del estudio de compatibilidad de gránulos con el compuesto 1A

Muestra N°	Excipientes en la mezcla granulada	% Área Compuesto 2A/Compuesto 1A <sup>1</sup>	
		2 semanas	4 semanas
1	Hipromelosa+celulosa microcristalina (comparativo)	10,0	21
2	Maltodextrina+carbonato de calcio+crosarmelosa	0,2	0,2
3	Maltodextrina+ carbonato de calcio+primojel	0,2	0,2
4	Maltodextrina+carbonato de calcio+maydis amylum	0,2	0,3
5	Maltodextrina+carbonato de calcio+almidón pregel	0,8	1,4
6	Granulado con carbonato de calcio y maltodextrina al 9%	0,1	0,2
7	Granulado con carbonato de calcio y maltodextrina al 9% - mezcla seca <sup>2</sup>	0,1	0,2
8	Granulado con carbonato de calcio y maltodextrina al 9%, Compuesto 1A en EtOH al 100%	0,9	1,4

1) La concentración inicial del compuesto 1A es del 0,2%  
 2) A la mezcla se añadió 1 mg del Compuesto 1A molido

- 20 Para que el producto farmacológico final fuera aceptable, la concentración de degradación del Compuesto 2A debería ser inferior o igual al % de área de 2,0 del Compuesto 1A y especialmente inferior o igual al % de área de 1,5 del compuesto 1A.

Las muestras 2, 3, 4 y 6 en las que se disolvió el compuesto 1A en etanol/agua 1:1 y se mezclaron con las mezclas "húmedas" presentaron niveles de degradación particularmente bajos. La muestra comparativa 1 demostró que el compuesto 1A no era estable en combinación con hipromelosa y celulosa microcristalina.

### 1.5 - Conclusiones

- 25 Los resultados de este estudio muestran que el Compuesto 1A es estable cuando se disuelve en etanol/agua 1:1 y se granula con carbonato de calcio.

- 30 La presencia de un sólido particulado básico farmacéuticamente aceptable mezclado con el compuesto de Fórmula 1A puede proporcionar condiciones en las que, para formar el compuesto 2A, la descarboxilación es menos favorable. También es de suponer que el sólido particulado básico y, en particular, el carbonato cálcico, pueda influir en la estructura cristalina del compuesto de Fórmula 1A dando como resultado una forma en la que las reacciones de descarboxilación sean menos favorables.

**Ejemplo 2 - Estabilidad del compuesto 1A cuando se muele***2.1 - Introducción*

Se investigó la estabilidad del Compuesto 1A molido y sin moler en combinación con carbonato de calcio

*2.2- Preparación de la Muestra*

5 Se prepararon muestras que contenían 1092 mg de carbonato de calcio y 1 del compuesto 1A (molido o sin moler) y se pesaron en frasquitos de vidrio ámbar. Las muestras se conservaron en viales abiertos a 50 °C y a una humedad relativa del 75%. Después de dos o cuatro semanas, las muestras se retiraron y se conservaron a temperatura ambiente hasta durante 4 días antes de analizarse y se conservaron en viales abiertos a 50 °C y a una humedad relativa del 75%. Las mezclas del Compuesto 1A y el carbonato de calcio se transfirieron a un matraz volumétrico de  
10 vidrio y se diluyeron a un volumen de 10 ml o 100 ml con una solución de ácido trifluoro acético (TFA) al 0,05% en acetonitrilo/agua 50/50 para proporcionar una solución de 1 mg/ml del compuesto 1A. La solución se agitó durante 20 minutos usando un agitador magnético y después se dejó durante 5 minutos antes de extraer partes alícuotas de 1 ml usando una jeringa de plástico. Las partes alícuotas se filtraron a través de un filtro de jeringa de 0,45 µm en viales de vidrio ámbar para análisis HPLC.

*2.3 - Resultados*

15 No se detectaron diferencias en cuanto a la estabilidad entre las muestras del Compuesto 1A, molido o sin moler, mezcladas con carbonato de calcio ni inicialmente ni durante la conservación en viales abiertos a 50°C y a una humedad relativa de 75% durante 2 ó 4 semanas. El % del área del compuesto 2A comparado con el del Compuesto 1A permaneció a la concentración inicial de 0,2 tanto en las muestras molidas como en las no molidas después de 2  
20 y 4 semanas.

**Ejemplo 3 - Comprimidos revestidos con revestimiento entérico que comprenden el Compuesto 1A**

A núcleos de comprimidos que comprendían 25 ó 50 µg del compuesto 1A mezclado con carbonato de calcio, se les proporcionó, de manera satisfactoria, usando un recipiente de revestimiento, un revestimiento entérico que comprendía un copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo. No se observó cambio de color de los comprimidos  
25 revestidos con revestimiento entérico durante el tiempo de conservación a temperatura ambiente durante 4 semanas.

**Ejemplo 4 - Comprimidos con revestimiento entérico con una capa inerte interpuesta**

En este ejemplo, todas las cantidades se proporcionan en mg por unidad de dosificación. En una mezcladora a alta cizalla se mezclaron en seco carbonato de calcio (relleno, 122,8) y maltodextrina (aglutinante, 12,15). El compuesto  
30 1A (0,025) se disolvió, usando una mezcladora, en una mezcla de agua purificada (15) y etanol (10) y a la mezcla de carbonato de calcio y maltodextrina, se le añadió la solución acompañada de agitación. La masa húmeda resultante se granuló, se secó usando un secador de lecho fluido y se tamizó a través de un molino. El granulado tamizado se mezcló después con croscarmelosa sódica (disgregante) (4,2) usando un mezclador de doble cono y la mezcla resultante se mezcló junto con estearato de magnesio (lubricante, 0,85) en un mezclador de doble cono. La mezcla  
35 en polvo resultante se comprimió en comprimidos usando una prensadora de comprimidos giratoria.

A los núcleos de los comprimidos resultantes se les aplicó un revestimiento inerte de Opadry AMB® (6,0) usando una bandeja de revestimiento. Se aplicó un revestimiento entérico adicional usando una dispersión de Eudragit L30-D55® al 30%, un copolímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo 1:1 (25,0), junto con talco (emoliente, 7,0) y trietilcitrate (plastificante, 1,4) en un recipiente de revestimiento.

40 Se preparó un segundo lote de comprimidos exactamente de la misma manera, con la excepción de que el contenido del Compuesto 1A era de 0,050 mg/unidades.

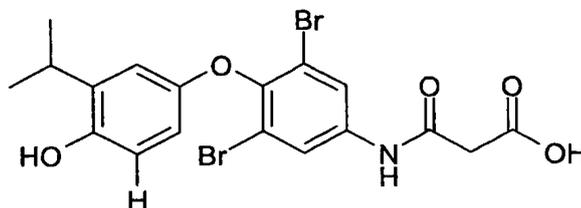
Se obtuvieron comprimidos satisfactoriamente estables.

Se realizaron ensayos de conservación prolongada en los comprimidos con revestimiento entérico que contenían 50  
45 µg del compuesto 1A. La variación normal del contenido inicial del compuesto 1A era de 47,5-52,5. Después de un tiempo de conservación de 9 meses a 30 °C y a una humedad relativa del 65%, el contenido medido del compuesto 1A fue de 48,8. No se observaron cambios en cuanto al aspecto visual de los comprimidos.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica adecuada para administración oral, que comprende una mezcla de:

(i) un compuesto de formula IA:



Formula IA

- 5 o una sal o éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;  
 (ii) un sólido particulado farmacéuticamente aceptable que es un carbonato o bicarbonato de metal alcalino (Grupo 1) o metal alcalinotérreo (Grupo 2); y  
 (iii) opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticos adicionales,
- en el que el componente (ii) constituye al menos el 1% en peso de la mezcla.
- 10 2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el componente (ii) constituye al menos el 40% en peso de la mezcla.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que el compuesto de formula 1A está presente en forma de sal de calcio.
- 15 4. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que el componente (ii) es carbonato de calcio.
5. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que el componente (ii) constituye al menos el 70% en peso de la mezcla.
6. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que la mezcla carece sustancialmente de cualquier relleno distinto de sólidos particulados básicos.
- 20 7. La composición de acuerdo con cualquiera reivindicación anterior, en la que el componente (iii) comprende uno o más de un aglutinante, un disgregante y un lubricante.
8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el aglutinante es maltodextrina, el disgregante es celulosa carboximetilada, un carboximetil almidón o un almidón y/o el lubricante es estearato de magnesio.
9. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición incluye ascorbato de sodio.
- 25 10. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior que comprende un núcleo y un revestimiento en el que la mezcla de los componentes (i) y (ii) y del componente (o componentes) opcional (iii) está presente en el núcleo.
11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10 que comprende un revestimiento entérico y opcionalmente también comprende un revestimiento inerte interpuesto entre el núcleo y el revestimiento entérico.
- 30 12. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior que también comprende un principio adicional farmacológicamente activo seleccionado de agentes hipolipidémicos, agentes antidiabéticos, antidepresivos, inhibidores de reabsorción ósea, supresores del apetito y/o agentes antiobesidad.
13. Un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica adecuada para administración oral que comprende mezclar los componentes (i) y (ii) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 35 14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13 que incluye la etapa de formar la mezcla de (i) y (ii) en un núcleo de comprimido y proporcionar al núcleo del comprimido un revestimiento entérico.
15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13 que comprende las etapas de:

- a. mezclar opcionalmente el componente (ii) y un aglutinante;
  - b. disolver el componente (ii) en un disolvente,
  - c. mezclar la solución del componente (ii) en un disolvente de la etapa (b) con el componente (ii) que opcionalmente se ha mezclado con el aglutinante en la etapa opcional (a) para formar una masa húmeda
  - 5 d. granular opcionalmente la masa húmeda de la etapa (c),
  - e. secar la masa húmeda de la etapa (c) o el granulado de la etapa opcional (d),
  - f. mezclar opcionalmente la mezcla,
  - g. añadir opcionalmente un disgregante y mezclar,
  - h. añadir opcionalmente un lubricante y mezclar,
  - 10 i. formar la mezcla para dar comprimidos,
  - j. revestir opcionalmente los comprimidos con un revestimiento inerte y
  - k. revestir los comprimidos con un revestimiento entérico.
16. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en terapia.
17. Una composición de acuerdo con la reivindicación 16 para su uso en la prevención, inhibición o tratamiento de una enfermedad asociada con una disfunción metabólica.
- 15 18. Una composición de acuerdo con la reivindicación 16 para su uso en la prevención, inhibición o tratamiento de una enfermedad seleccionada de obesidad, hipercolesterolemia, dislipidemia, aterosclerosis, arritmias cardíacas, depresión, osteoporosis, hipotiroidismo, bocio, cáncer de tiroides, glaucoma e insuficiencia cardíaca congestiva.

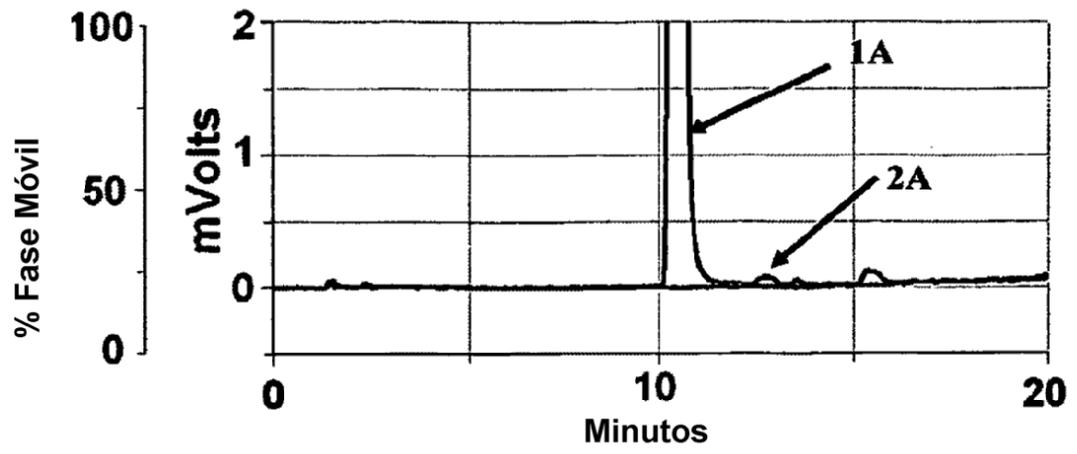


Figura 1.

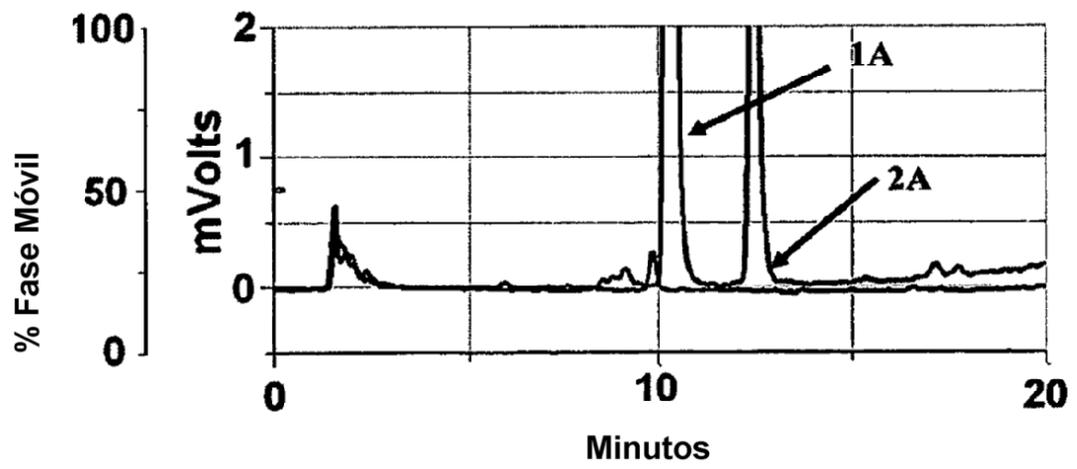


Figura 2.

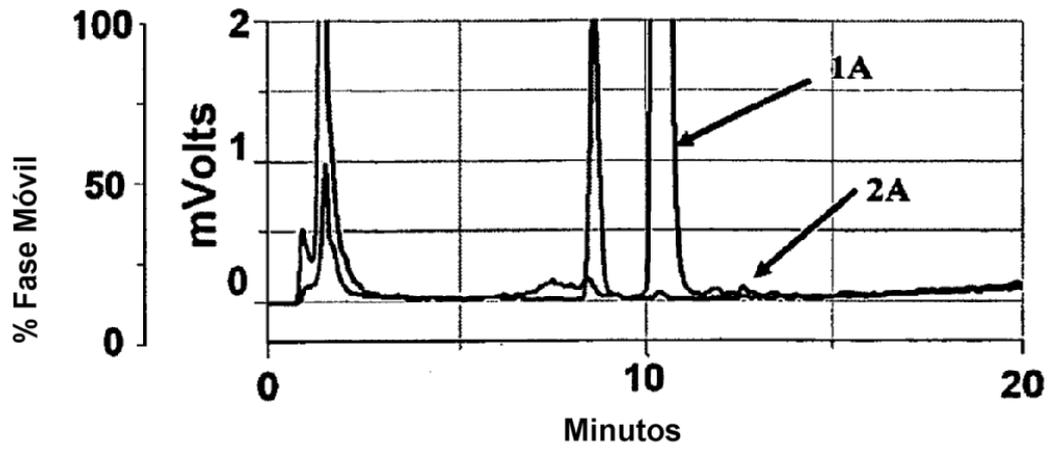


Figura 3.

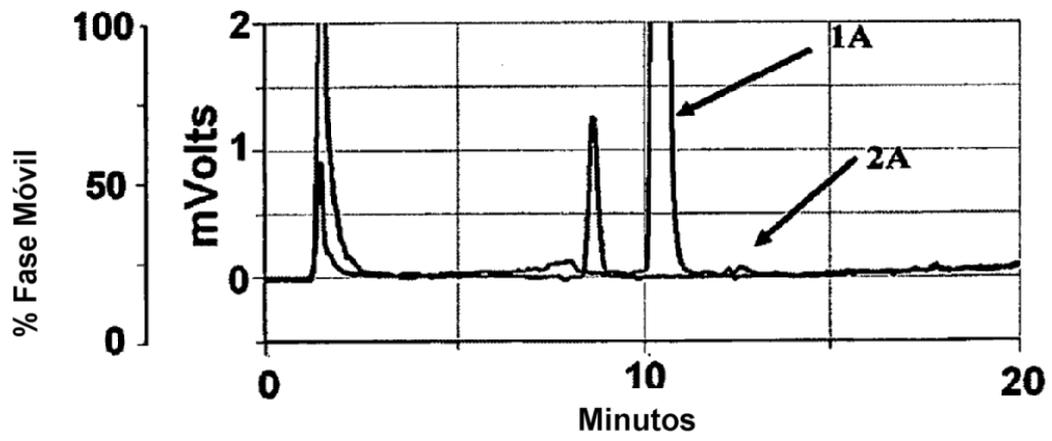


Figura 4.

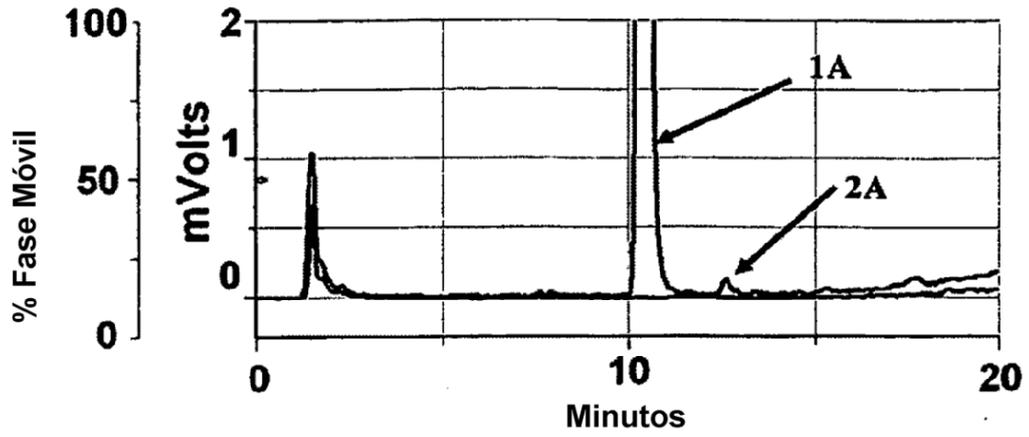


Figura 5.

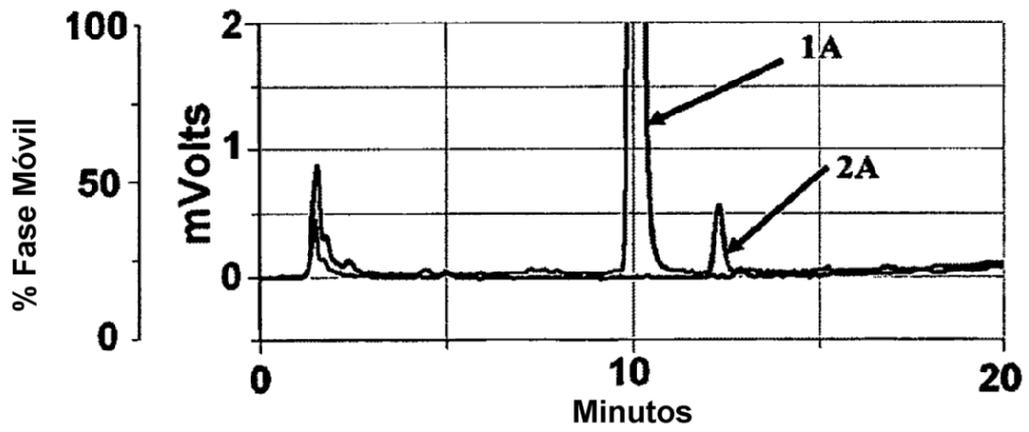


Figura 6.

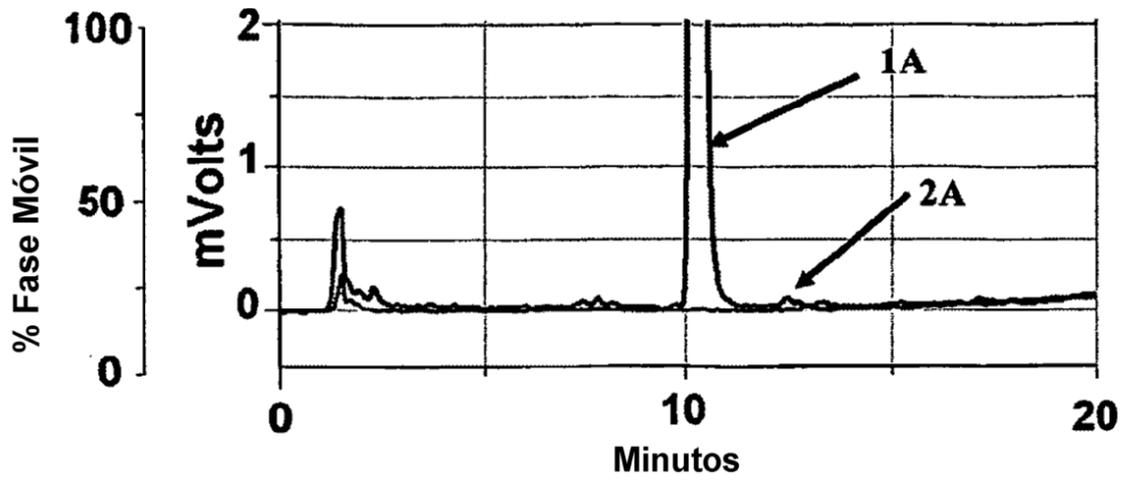


Figura 7.

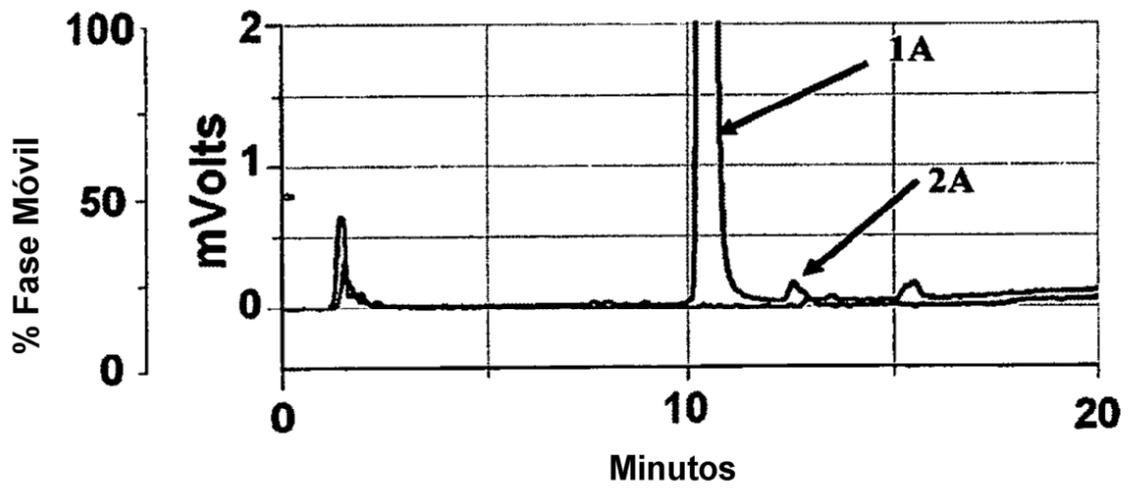


Figura 8.

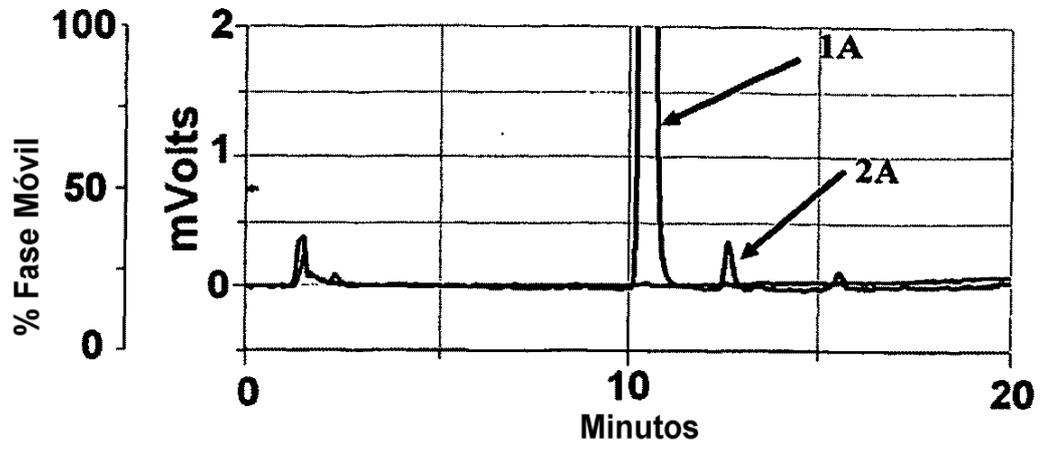


Figura 9.