

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: 2 384 333

(2006.01)

(2006.01) A61K 31/47 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)

A61K 9/48

12 TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: 06740898 .9
- 96 Fecha de presentación: 11.04.2006
- Número de publicación de la solicitud: 1868581
 Fecha de publicación de la solicitud: 26.12.2007
- (54) Título: Composiciones farmacéuticas que tienen perfiles de disolución mejorados para fármacos poco solubles
- 30 Prioridad: 11.04.2005 US 670207 P

73 Titular/es:

Abbott Laboratories Department D377/AP6A-1 100 Abbott Park Road Abbott Park, Illinois 60064-6008, US

Fecha de publicación de la mención BOPI: 03.07.2012

72 Inventor/es:

WU, Huailiang y ZHANG, Geoff

Fecha de la publicación del folleto de la patente: 03.07.2012

74 Agente/Representante:

Ungría López, Javier

ES 2 384 333 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 que tienen perfiles de disolución mejorados para fármacos poco solubles

Campo de la invención

5

10

15

20

25

30

40

50

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que tienen perfiles de disolución mejorados para fármacos en su interior.

Antecedentes de la invención

La absorción de fármacos poco solubles es un obstáculo importante en el desarrollo farmacéutico. Para la formación de sales de compuestos ionizables frecuentemente se usa mejorar la solubilidad. Este enfoque, sin embargo, puede no funcionar en compuestos que precipitan a menor pH, tal como el pH gástrico Por tanto, hay una necesidad existente en las ciencias del desarrollo farmacéutico de composiciones que proporcionen perfiles de disolución mejorados de fármacos.

Breve descripción de las figuras

La FIG. 1 muestra perfiles de disolución de formulaciones que contienen diversas cantidades de inhibidor de la cristalización para el EJEMPLO 1.

La FIG. 2 muestra perfiles de disolución de formulaciones que contienen un modificador del pH y un inhibidor de la cristalización para el EJEMPLO 1.

La FIG. 3 muestra perfiles de disolución de formulaciones que contienen un modificador del pH y un inhibidor de la cristalización para 5,5-difenilhidantoína, sal sódica.

La FIG. 4 muestra perfiles de disolución de formulaciones que contienen un modificador del pH y un inhibidor de la cristalización para mefenamato de potasio.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona una composición que comprende ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico o una sal del mismo, un inhibidor de la cristalización seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona e hidroxipropilcelulosa y un modificador del pH, proporcionando dicha composición una mejora medible en la velocidad de disolución del ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico o una sal del mismo.

La presente invención también proporciona el uso de ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico o una sal del mismo, un inhibidor de la cristalización seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona e hidroxipropilcelulosa y un modificador del pH para la preparación de una composición que proporciona una mejora medible en la velocidad de disolución del ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico o una sal del mismo para tratar enfermedad en un paciente administrando al mismo dicha composición.

En una realización de la composición anterior o uso, la sal del ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico comprende meglumina.

Descripción detallada de la invención

El término "inhibidor de la cristalización", como se usa en este documento, significa un agente que facilita la prevención de la precipitación de un fármaco en una composición que comprende el agente, un modificador del pH y el fármaco. Los inhibidores de la cristalización usados en la presente invención son hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa.

El término "fármaco ionizable", como se usa en este documento, significa un compuesto que tiene un resto ácido o básico que es útil para tratar un estado de enfermedad o un evento fisiológico adverso.

El término "mejora medible en la velocidad de disolución", como se usa en este documento, significa al menos un aumento del 5% en la velocidad de disolución a una temperatura y pH particular.

El término "modificador del pH", como se usa en este documento, significa un compuesto que puede cambiar el pH de una disolución. Ejemplos de modificadores del pH incluyen, pero no se limitan a NaOH, LiOH, KOH, Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃, KHCO₃, NaH₂PO₄, Na₂HPO₄, Na₃PO₄, KH₂PO₄, K₂HPO₄, K₃PO₄, meglumina, Ca(OH)₂, Mg(OH)₂, Zn(OH)₂, Al(OH)₃, piridoxina, trietanolamina, hidróxido de amonio, citosina, dietilamina, meglumina, ornitina, glicina, lisina, arginina, valina, prolina, ácido aspártico, alanina, asparagina, isoleucina, leucina, metionina, treonina,

hidróxido de colina, procaína, dietiletanolamina, glucosamina, guanina, nicotinamida, piperazina, guanidina, olamina, piperidina, trietilamina, trometamina, benzatina, benzatina, adenina, mezclas de los mismos y similares.

El término "composiciones farmacéuticas", como se usa en este documento, significa una combinación de sustancias, al menos una de la cuales es un fármaco, o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

5 El término "c.s.p.", como se usa en este documento, significa cantidad suficiente para.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

El ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico puede existir como sales de adición de ácido, sales de adición de base o iones bipolares. Las sales del ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico se preparan durante su aislamiento o tras su purificación. Las sales de adición de ácido son aquellas derivadas de la reacción de ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico con ácido. Por consiguiente, se indica que las sales que incluyen las sales acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, lactobionato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, meglumina, naftilensulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, ticicianato, tricloroacético, trifluoroacético, para-toluenosulfonato y undecanoato de ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico están englobadas por la presente invención. Las sales de adición de base de compuestos son aquellas derivadas de la reacción de ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico con bicarbonato, carbonato, hidróxido o fosfato de cationes tales como litio, sodio, potasio, calcio y magnesio.

El ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico o una sal del mismo pueden administrarse, por ejemplo, bucalmente, oftálmicamente, por vía oral, osmóticamente, parenteralmente (intramuscularmente, intraperitonealmente intraesternalmente, intravenosamente, subcutáneamente), rectalmente, tópicamente, transdérmicamente, vaginalmente e intraarterialmente, además de por inyección intraarticular, infusión y colocación en el cuerpo tal como, por ejemplo, la vasculatura.

Las cantidades terapéuticamente eficaces de ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico o una sal del mismo dependen del receptor del tratamiento, enfermedad tratada y gravedad de la misma, composición que comprende, tiempo de administración, vía de administración, duración del tratamiento, potencia, velocidad de eliminación y si se está coadministrando o no otro fármaco. La cantidad de ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico o una sal del mismo usada para preparar una composición que va a administrarse diariamente a un paciente en una dosis única o en dosis divididas es de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis única contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.

El ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico o una sal del mismo puede administrarse con o sin un excipiente. Los excipientes incluyen, pero no se limitan a, encapsuladores y aditivos tales como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes de disgregación, emulsionantes, sustancias de relleno, cargas, aromatizantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propulsores, agentes antiadherentes, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes mojantes, mezclas de los mismos y similares.

Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico o una sal del mismo que van a administrarse por vía oral incluyen, pero no se limitan a, agar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, crospovidona, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laureato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de cacahuete, sales de fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, disolución de Ringer, aceite de alazor, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa de sodio, sales de fosfato de sodio, laurilsulfato de sodio, sorbitol de sodio, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, tensioactivos, talco, tragacanto, alcohol tetrahidrofurfurílico, triglicéridos, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden ácido 1-(6-amino-3,5difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico o una sal del mismo que van a administrarse oftálmicamente o por vía oral incluyen, pero no se limitan a, 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitano, aceite de germen, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, aqua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1,4comprenden

dihidroquinolin-3-carboxílico o una sal del mismo que van a administrarse osmóticamente incluyen, pero no se limitan a, clorofluorocarbonos, etanol, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico o una sal del mismo que van a administrarse parenteralmente incluyen, pero no se limitan a, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete, disolución de Ringer, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de soja, solución de cloruro sódico U.S.P o isotónica, agua, mezclas de los mismos y similares. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico o una sal del mismo que van a administrarse rectalmente o vaginalmente incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, polietilenglicol, cera, mezclas de los mismos y similares.

Ejemplo 1

10

20

25

30

35

Ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

15 Este compuesto se preparó como se describe en el documento US 6.133.284.

Ejemplo 2

1-(6-Amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de 1-desoxi-1-(metilamonio)-D-glucitol

Una mezcla del Ejemplo 1 (29,6 kg) y 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol (18,4 kg) se diluyó con agua (133 kg), se agitó a 60°C hasta que todos los sólidos se disolvieron, se enfrió a 38°C y se mantuvo aquí hasta que se formó sólido, se enfrió a 0°C y se filtró. El filtrante se lavó con isopropanol y se secó a 50°C.

Los componentes se pesaron según las fórmulas descritas en las tablas de componentes y composiciones de formulaciones de comprimidos o cápsulas de control mostradas en la Tabla 1, la Tabla 2 y la Tabla 3. Polivinilpirrolidona (PVP) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) en 15,5 ml (25% del tamaño total del lote: 50 g) de agua. Mezclas del EJEMPLO 1 y Na₂CO₃ se mezclaron en seco en un granulador durante 5 minutos, se trataron con disolución de PVP o HPMC durante 1 minuto con adición de agua para asegurar la granulación óptima, se secaron a 50°C hasta que la pérdida al secado (PAL) fuera inferior al 1% (normalmente 18 horas) y se pasaron a través de un tamiz de 20 de malla. El polvo tamizado se mezcló con el extragranular durante 3 minutos. Entonces, los comprimidos se comprimieron a una dureza de 18-20 SCU usando una prensa Carver con fuerzas de compresión de la herramienta nº A2201 Record o se cargaron manualmente en cápsulas de tamaño apropiado para proporcionar un llenado de 500 mg/unidad.

Para el experimento en un único medio de disolución a pH se usaron HCl 0,1 N (pH 1,0) o HCl 0,1 N (900 ml) con diversas concentraciones de HPMC (0,001%-1%) a 37° C \pm 0,5 $^{\circ}$ C con un aparato de disolución 2 de la USP a una velocidad de 50 ó 100 \pm 4% rpm. Un comprimido o cápsula de prueba se añadió al medio, y se sacaron 10 ml de muestras a 15, 30, 45, 60, 120 y 240 minutos y se ensayaron por absorción UV a 282 nm.

Para el experimento en medio de disolución doble a pH, un comprimido o cápsula de prueba se añadió a HCl 0,1 N (500 ml) a 37° C \pm $0,5^{\circ}$ C. Las muestras de disolución se sacaron a 15, 30, 45, 60, 120 y 240 minutos y se ensayaron por absorción UV a 282 nm, y el medio de disolución se trató con tampón fosfato de sodio 0,11 8M (precalentado a 37° C \pm 0.5° C).

TABLA 1

| Componente | Formulación A | Formulación B | Formulación C | Formulación D |
|---------------------------------|---------------|-------------------|-------------------|---------------|
| Intergranular | | 1 | | |
| EJEMPLO 1 | 288,6 | 288,6 | 288,6 | 288,6 |
| HPMC | | | | 144,3 (polvo) |
| PVP | 15,0 (polvo) | 15,0 (disolución) | 15,0 (disolución) | |
| Na ₂ CO ₃ | | | 75,0 | |
| Crospovidona | 25,0 | | | |
| Avicel | 144,0 | | | |
| Agua | c.s.p. | c.s.p. | c.s.p. | |
| Extragranular | | | | |
| Avicel | | 93,4 | 93,4 | |
| Crospovidona | 25,0 | 25,0 | 25,0 | |
| Estearato de Mg | 2,5 | 2,5 | 2,5 | |
| | | | | |
| Peso del comprimido (mg) | 500 | 425 | 425 | 433,3 |

TABLA 2

5

| Componente | Formulación E (mg) | Formulación F (mg) | Formulación G (mg) | Formulación H (mg) |
|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Intergranular | | | | |
| EJEMPLO 1 | 288,6 | 288,6 | 288,6 | 288,6 |
| HPMC E5 | 15,0 (solución) | | 15,0 (solución) | 15,0 (solución) |
| PVP k30 | | 15,0 (solución) | | |
| Na ₂ CO ₃ | 75 | 75 | 75 | 75 |
| Extragranular | | | | |
| HPMCE5 | | 10 | 10 | 25 |
| Avicel PH 102 | 93,9 | 83,9 | 83,9 | 68,9 |
| Crospovidona | 25 | 25 | 5 | 25 |
| Estearato de Mg | 2,5 | 2,5 | 2,5 | 2,5 |
| Peso del comprimido (mg) | 500 | 500 | 500 | 500 |
| Dureza (SCU) | 18-20 | 18-20 | 18-20 | 18-20 |

TABLA 3

| Componente (mg) | Formulaciones | | | |
|--------------------------|---------------|------------------------|-------------------|--|
| | Control | Disolución de polímero | Polvo de polímero | |
| Intergranular | | L | L | |
| ABT-492 (sal)* | 288,6 | 288,6 | 288,6 | |
| Polímero | | 0,5-100 | 2,5-15 | |
| Agua | c.s.p. | c.s.p. | c.s.p. | |
| Extragranular | | L | | |
| Avicel | 183,9 | 83,9-183,4 | 168,9-181,4 | |
| Crospovidona | 25 | 25 | 25 | |
| Estearato de Mg | 2,5 | 2,5 | 2,5 | |
| Peso del comprimido (mg) | 500 | 500 | 500 | |
| *meglumina | | ı | 1 | |

- Se liberó poco fármaco o no se liberó en el medio a bajo pH (1,2) en el plazo de una hora para todas las formulaciones probadas. Tras el ajuste a pH 7,5 durante 2 horas, la liberación del fármaco de los comprimidos de control fue aproximadamente el 20% y casi la misma que la de la formulación que contenía 0,1% de polivinilpirrolidona (PVP K30). La disolución del fármaco mejoró con un aumento en la cantidad de PVP K30. Se obtuvo un alto grado de disolución (>80%) para formulaciones que contenían 1-3% de PVP K30. La inclusión de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC E5) mostró un impacto similar sobre la disolución del fármaco.
- Para los comprimidos preparados añadiendo disolución de PVP como líquido de granulación sin Na₂CO₃, la disolución aumenta con variabilidad moderada a pesar de ser baja la liberación en el medio a pH 1,0. El porcentaje en promedio liberado aumenta al 85% en medio a mayor pH en el momento de tiempo de 2 horas. La compresión directa del fármaco con un mayor porcentaje de HPMC (E5 LV) produjo una reducción en la variabilidad de disolución, aunque se esperaría que una gran cantidad de HPMC ralentizara la velocidad de disolución. Estos resultados se resumen en la Figura 1.

20

La disolución de comprimidos granulados con disolución de PVP y Na₂CO₃ es rápida en los medios duales a pH. Más interesantemente, en medio a pH 1,0, hubo aproximadamente el 12% de fármaco liberado en el momento de tiempo de 1 hora con una concentración del EJEMPLO 1 de aproximadamente 20 veces superior a su solubilidad intrínseca. El pH de la disolución en este momento de tiempo fue 1,0. Las diferencias en la velocidad/grado de disolución y variabilidad entre las formulaciones probadas se resumen en la Tabla 3 con los datos del último punto límite a pH 7,5 usados como ejemplo. Estos resultados se resumen en la Figura 2.

TABLA 4

| | Sin Na ₂ CO ₃ | Sin Na₂CO₃ | Na ₂ CO ₃ |
|---|-------------------------------------|-------------------|---------------------------------|
| | Polvo de PVP | Disolución de PVP | Disolución de PVP |
| Porcentaje del EJEMPLO 1 liberado a las 2 horas | 78,28% | 88,37% | 99,77% |
| DER* a 2 horas (porcentaje) | 55,7% | 12,2% | 0,51% |
| * desviación estándar relativa | | | |

Estos datos muestran el aumento de la disolución de un fármaco en presencia de un modificador del pH y polímero.

Como se observa en la Figura 2, hay poco fármaco liberado en el medio a pH bajo incluso después de aumentar la duración de la cápsulas en pH 1,0. Sin embargo, el tiempo de duración en medios a pH bajo no afecta el perfil de disolución del EJEMPLO 1 en los medios duales a pH después de ajustarse el pH a 7,5. En general, el tiempo de exposición más corto a pH bajo produjo un mayor grado de disolución.

Se realizaron experimentos similares como ejemplo comparativo con 5,5-difenilhidantoína, sal sódica (NaPh). La solubilidad de 5,5-difenilhidantoína a pH variable se informa en J. Pharm. Sci. Vol. 82(3), marzo de 1993. El estudio de disolución se realizó en tampón a pH 7 (900 ml) a 37°C ± 0,5°C con una velocidad de rotación de las paletas de 50 rpm. Se sacaron muestras en momentos de tiempo predeterminados y se analizaron para la concentración de fármaco. Las formulaciones de NaPh se muestran en la Tabla 5.

TABLA 5

| Formulación: | В | F | G | Н | I | J |
|---------------------------------------|-----|--------|--------|--------|-----|-----|
| Componentes | | | | | | |
| NaPh | 3 g | 3 g | 3 g | 3 g | 3 g | 3 g |
| NaOH | - | 420 mg | 420 mg | 420 mg | - | - |
| PVP | - | - | 1,2 g | 1,2 g | - | - |
| Lactosa | - | 1 | | 3 g | 3 g | 3 g |
| Agua (ajustar a pH 7 con NaOH) c.s.p. | 3 L | 3 L | 3 L | 3 L | 3 L | 3 L |

Los resultados del estudio mostrado en la Figura 3 ilustran el mayor grado de disolución. Estos datos representan a diferencia de la observación que la 5,5-difenilhidantoína, sal sódica, forma un tapón insoluble durante la disolución a menor pH.

TABLA 6

| Componente (mg) | MEF | MEF-K | MEF-K + BA | MEF-K + polímero | MEF-K + BA + PVP | MEF-K + BA + HPMC |
|--------------------------|-----|-------|---------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| MEF | 100 | - | - | - | - | - |
| MEF-K | - | 115 | 117,3 | 115 | 117,3 | 117,3 |
| Na₂CO₃ (BA) | - | - | 28,2-48,9 | - | 29,2-48,9 | 29,2-48,9 |
| Polímero (en disolución) | - | - | 4,8 | 4,8 | 3,1-12,2 | 6,1 |
| Peso del comprimido (mg) | 190 | 115 | 150-180 | 120 | 153-183 | 153-183 |

Se realizaron experimentos similares como otro ejemplo comparativo con mefenamato de potasio (MEF-K). La solubilidad intrínseca (medio acuoso/menor pH) del ácido mefanámico es 0,0423 µg/ml. El estudio de disolución se realizó en tampón a pH 6,8 (900 ml) a 37°C ± 0,5°C con una velocidad de rotación de las paletas de 50 rpm. Se sacaron muestras en momentos de tiempo predeterminados y se analizaron para la concentración de fármaco. Los resultados de este experimento se muestran en la Figura 4 e ilustran la disolución mejorada de la formulación que comprende mefenamato de potasio. En este caso, la concentración en el medio de disolución superó la solubilidad del fármaco.

20

15

5

10

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico o una sal del mismo, un inhibidor de la cristalización seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona e hidroxipropilcelulosa y un modificador del pH, proporcionando dicha composición una mejora medible en la velocidad de disolución del ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico o una sal del mismo

5

10

20

- 2. Uso de ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico o una sal del mismo, un inhibidor de la cristalización seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona e hidroxipropilcelulosa y un modificador del pH para la preparación de una composición que proporciona una mejora medible en la velocidad de disolución del ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico o una sal del mismo para tratar enfermedad en un paciente administrando al mismo dicha composición.
- 3. Una composición o uso según la reivindicación 1 ó 2, en la que la sal del ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiazetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico comprende meglumina.
 - 4. Una composición o uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que el modificador del pH se selecciona del grupo que consiste en NaOH, LiOH, KOH, Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃, KHCO₃, NaH₂PO₄, Na₂HPO₄, Na₃PO₄. KH₂PO₄, K₂HPO₄, K₃PO₄, Ca(OH)₂, Mg(OH)₂, Zn(OH)₂, Al(OH)₃, piridoxina, trietanolamina, hidróxido de amonio, citosina, dietilamina, meglumina, ornitina, glicina, lisina; arginina, valina, prolina, ácido aspártico, alanina, asparagina, isoleucina, leucina, metionina, treonina, hidróxido de colina, procaína, dietiletanolamina, glucosamina, guanina, nicotinamida, piperazina, guanidina, olamina, piperidina, trietilamina, trometamina, benzatina, adenina y mezclas de los mismos.
 - 5. Una composición o uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 que proporciona al menos un aumento del 5% en la velocidad de disolución.
- 25 6. Una composición o uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la dosis del fármaco es de 0,03 a 200 mg/kg de peso corporal.







