

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 967**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03781716 .0**

96 Fecha de presentación: **03.11.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1581192**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.10.2005**

54 Título: **Formulaciones mejoradas que contienen derivados de imidazol sustituido**

30 Prioridad:

08.11.2002 GB 0226076

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

17.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

17.12.2012

73 Titular/es:

**R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, LLC (100.0%)
c/o CSC Services of Nevada, Inc., 520 East John
Street
Carson City, NV 89706 , US**

72 Inventor/es:

**BANBURY, SUSAN;
JUJARVI, PAIVI;
GROTHER, LEON P.;
LUNSMANN, WALTER;
MURRAY, OWEN y
SAVOLA, JUHA-MATTI**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

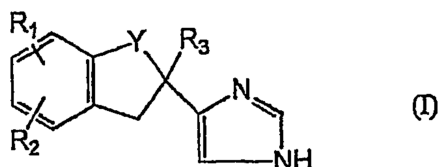
ES 2 392 967 T3

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

Formulaciones mejoradas que contienen derivados de imidazol sustituido

Esta invención se refiere a formulaciones mejoradas que contienen derivados de imidazol sustituido y trata más particularmente de tales formulaciones en las que el derivado de imidazol sustituido es de la fórmula general (I)



5 en la que Y es -CH₂- o -CO-, R₁ es H, halo o hidroxilo, R₂ es H o halo, y R₃ es H o alquilo inferior (p. ej. alquilo C₁ a C₄, preferiblemente alquilo C₁ o C₂), o una sal farmacéuticamente aceptable, tal como una sal de adición de ácido, p. ej. el hidrocloreto, de un compuesto de la fórmula general (I).

10 Los compuestos de la fórmula (I) susodicha y sus sales son antagonistas muy selectivos y de acción prolongada de adrenorreceptores α₂ y son especialmente valiosos en el tratamiento de trastornos cognitivos. Los compuestos de fórmula (I) y su preparación se han descrito en EP-A-0 618 906. Ejemplos específicos de tales compuestos son 4-(2-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-imidazol y 4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-imidazol. EP-A-0 618 906 divulga que los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar oralmente, parenteralmente o intravenosamente.

15 Aunque los compuestos de fórmula (I) y sus sales tienen buenas propiedades como tales, tienen desventajas, cuando se formulan para una administración oral convencional, es decir, la ruta normal para administrar dichos compuestos al estómago. Se ha encontrado que los compuestos se descomponen bastante rápidamente en el área gastrointestinal, lo que disminuye significativamente el efecto de los compuestos en cuestión.

20 Se ha mostrado que el atipamezol (monohidrocloreto de 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol), un antagonista de adrenorreceptores α₂ que es uno de los ejemplos de los compuestos usados en la presente invención (I), tiene una biodisponibilidad incrementada cuando se administra como un aerosol bucal en comparación con la administración por vía oral (R. Huupponen et ál. Clin. Pharmacol. Ther. 1995; 58:506-511). Se encontró que la absorción no era proporcional a la dosis (la cantidad relativa absorbida disminuía con la dosis creciente) y se observaban reacciones adversas transitorias tales como manchas blancas y entumecimiento en la zona de aplicación.

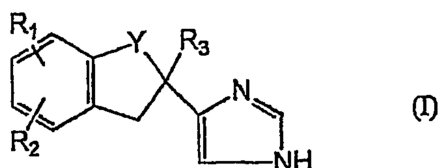
25 La Patente de EE. UU. nº 4.968.692 divulga un método para atenuar los efectos intoxicadores del alcohol etílico administrando un compuesto antagonista de adrenorreceptores α₂ tal como atipamezol mediante administración oral, supositorios, inyección o como inhaladores.

WO 95/00492 divulga isómeros ópticos de 4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-1H-imidazol y sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de trastornos cognitivos mediante administración enteral o parenteral.

30 Sumario de la Invención

Se ha encontrado ahora que el problema susodicho puede evitarse formulando los compuestos de fórmula (I) en formas de dosificación sólidas que se dispersan rápidamente de modo que puedan absorberse a través de la membrana mucosa o pregástricamente de otro modo.

35 Según la presente invención, se proporciona una forma de dosificación sólida que se dispersa rápidamente que contiene un derivado de imidazol sustituido de fórmula general (I):



en la que Y es -CH₂- o -CO-, R₁ es H, halo o hidroxilo, R₂ es H o halo, y R₃ es H o alquilo inferior (p. ej. alquilo C₁ a C₄, preferiblemente alquilo C₁ o C₂), o una sal farmacéuticamente aceptable, tal como una sal de adición de ácido, p. ej. el hidrocloreto, de un compuesto de la fórmula general (I), como un ingrediente activo y uno o más agentes

formadores de matriz incluyendo uno o más de gelatina y un azúcar cíclico, a fin de promover la absorción pregástrica del ingrediente activo y desintegrarlo en menos de 10 segundos después de ponerse en la cavidad oral.

El término "absorción pregástrica" se usa para hacer referencia a la absorción del ingrediente activo en la parte del canal alimentario previa al estómago e incluye absorción bucal, sublingual, bucofaringea y esofágica.

5 Se prevé que tal absorción pregástrica se produzca principalmente en las membranas mucosas de la boca, la faringe y las membranas mucosas esofágicas. Por lo tanto, se prefiere que la composición de la invención esté en una forma que mantenga el ingrediente activo en contacto con las membranas mucosas bucales, sublinguales, faríngeas y/o esofágicas.

10 Un ejemplo de una forma de dosificación que se dispersa rápidamente se describe en la Patente de EE. UU. nº 4855326 en la que un agente portador hilable en estado fundido, tal como un azúcar, se combina con un ingrediente activo y la mezcla resultante se hila como una preparación de "algodón dulce". A continuación, el producto de "algodón dulce" hilado se comprime en una forma de dosificación sólida muy porosa que se dispersa rápidamente.

15 La Patente de EE. UU. nº 5120549 divulga un sistema matricial que se dispersa rápidamente que se prepara solidificando en primer lugar un sistema formador de matriz dispersado en un primer disolvente y posteriormente poniendo en contacto la matriz solidificada con un segundo disolvente que es sustancialmente miscible con el primer disolvente a una temperatura menor que el punto de solidificación del primer disolvente, siendo los elementos formadores de matriz y los ingredientes activos sustancialmente insolubles en el segundo disolvente, con lo que el primer disolvente se retira sustancialmente dando como resultado una matriz que se dispersa rápidamente.

20 La Patente de EE. UU. nº 5079018 divulga una forma de dosificación que se dispersa rápidamente que comprende una estructura de esqueleto poroso de un material formador de gel o espuma hidratable soluble en agua que se ha hidratado con agua, se ha rigidificado en el estado hidratado con un agente rigidificante y se ha hidratado con un disolvente orgánico líquido a una temperatura de aproximadamente 0°C o menor para dejar espacios en lugar de líquido de hidratación.

25 La Solicitud Internacional Publicada nº WO 93/12769 (PCT/JP93/01631) describe formas de dosificación que se dispersan rápidamente de muy baja densidad formadas gelificando, con agar, sistemas acuosos que contienen los elementos formadores de matriz y el ingrediente activo, y a continuación retirando agua mediante aire forzado o secado a vacío.

30 La Patente de EE. UU. nº 5298261 divulga formas de dosificación que se dispersan rápidamente que comprenden una red matricial parcialmente colapsada que se ha secado a vacío por encima de la temperatura de colapso de la matriz. Sin embargo, preferiblemente, la matriz se seca al menos parcialmente por debajo del punto de congelación de equilibrio de la matriz.

35 La Solicitud Internacional Publicada nº WO 91/04757 (PCT/US90/05206) divulga formas de dosificación que se dispersan rápidamente que contienen un agente de desintegración efervescente diseñado para sufrir efervescencia al entrar en contacto con la saliva para proporcionar la desintegración rápida de la forma de dosificación y la dispersión del ingrediente activo en la cavidad oral.

40 La Solicitud Internacional Publicada nº WO 00/67694 divulga formas de dosificación que se dispersan rápidamente produciendo suministrando un líquido que contiene un vehículo biodisoluble a una salida, estableciendo un campo eléctrico entre la salida y una superficie de soporte para hacer que el líquido que brota de la salida forme al menos una fibra o fibrillas del vehículo biodisoluble, fibra o fibrillas que se deposita o depositan sobre la superficie para formar una banda o estera fibrosa; separando la banda o estera en una pluralidad de comprimidos individuales; e incorporando al menos un ingrediente activo en y/o sobre los comprimidos. El ingrediente activo se puede incorporar en el líquido que contiene el vehículo biodisoluble o se puede aplicar (p. ej. mediante pulverización) sobre la fibra o las fibrillas, la estera o banda y/o los comprimidos individuales.

45 Los ejemplos de formas de dosificación que se dispersan rápidamente descritos previamente no son de ningún modo exhaustivos y un número sustancial de formas de dosificación capaces de dispersión o desintegración rápidas también será conocidos por los expertos en la técnica de desarrollar dichos sistemas de dosificación. Sistemas tales como los descritos anteriormente se basan en técnicas de compresión directa, formación de comprimidos o liofilización, y otras basadas en tecnologías de "películas delgadas" o pastillas.

50 Ejemplos adicionales de formas de dosificación que se dispersan rápidamente o se disuelven rápidamente basadas en compresión directa, formación de comprimidos o liofilización incluyen, pero no se limitan a, comprimidos Easy Tec™ de Antares Pharma descritos en la Patente Europea nº 0 974 365 en la que se usa un polímero de tipo acrílico como un desintegrante de comprimidos rápido, comprimidos moldeados en estado fundido rápidos de Capricorn Pharma descritos en la Patente de EE. UU. nº 6.375.982 que describe una nueva composición moldeada semisólida,

comprimidos FastOral® de CLL Pharma descritos en la Solicitud de Patente Internacional WO 01/19336 que detalla un comprimido de desintegración rápida basado en un agente diluyente compresible ligeramente, el comprimido que se desintegra rápidamente Adva Tabs™ de Eurand descrito en la Solicitud de Patente Europea nº 0 914 818 que detalla una formulación de comprimido basada en un alcohol sacárico o un sacárido de tamaño medio de las partículas de no más de 30 µm y un desintegrante, el sistema de aporte que se disuelve rápidamente Oraquick™ de KV Pharmaceutical Company descrito en la Patente de EE. UU. nº 6.284.270 que detalla un comprimido que se desintegra rápidamente para usar sin agua y la tecnología SATAB de Sato Pharmaceutical descrita en la Patente de EE. UU. nº 6.316.026 que detalla una formulación y un procedimiento capaces de dar comprimidos con una desintegración rápida en la boca.

Otros ejemplos adicionales de sistemas de aporte de fármacos que se dispersan o disuelven rápidamente se basan en la tecnología de "películas delgadas". Estos incluyen, pero no se limitan a, películas FDTAB™ de Kosmos Pharma descritas en la Solicitud de Patente Internacional WO 03/030881 que describe un sistema de aporte digerible soluble en agua en la forma de una composición pelicular que comprende un glucano y un polímero soluble en agua, el sistema de aporte de fármacos Quick-Dis™ de Lavipharm Laboratories descrito en la patente de EE. UU. nº 6.552.024 que detalla una unidad de dosificación pelicular de revestimiento de la superficie mucosa que contiene un hidrocoloide soluble en agua, una dosis eficaz de ingrediente activo y un mejorador de la adhesión mucosa y las pastillas bucales de LTS Lohmann descritas en la Patente de EE. UU. 5.948.430 que describe una película soluble en agua que comprende polímeros solubles en agua para administración oral con humectabilidad instantánea.

El término "forma de dosificación que se dispersa rápidamente" abarca por lo tanto todos los tipos de formas de dosificación descritos en los párrafos precedentes. Sin embargo, se prefiere particularmente que la forma de dosificación que se dispersa rápidamente sea del tipo descrito en la Patente del Reino Unido nº 1548022, esto es, una red sólida del ingrediente activo que se dispersa rápidamente y un vehículo soluble en agua o dispersable en agua que es inerte hacia el ingrediente activo, habiéndose obtenido la red sublimando disolvente de una composición en estado sólido, comprendiendo la composición el ingrediente activo y una solución del vehículo en un disolvente.

La composición de la invención se desintegra en menos de 10 segundos, particularmente menos de 8 segundos, desde que se pone en la cavidad oral.

En el caso del tipo preferido de forma de dosificación que se dispersa rápidamente descrito anteriormente, la composición contendrá, además del ingrediente activo, agentes formadores de matriz y componentes secundarios. Agentes formadores de matriz adecuados para el uso en la presente invención incluyen materiales derivados de proteínas animales o vegetales, tales como gelatinas, dextrinas y proteínas de semillas de soja, trigo e ispágula; gomas tales como goma arábiga, guar, agar y xantano; polisacáridos; alginatos; carboximetilcelulosas; carrageninas; dextranos; pectinas; polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona; y complejos de polipéptido/proteína o polisacárido tales como complejos de gelatina-goma arábiga. Se prefiere el uso de gelatina, particularmente gelatina de pescado.

Otros agentes formadores de matriz adecuados para el uso en la presente invención incluyen azúcares tales como manitol, dextrosa, lactosa, galactosa y trehalosa; azúcares cíclicos tales como ciclodextrina (incluyendo sus derivados, tales como hidroxipropil-β-ciclodextrina); sales inorgánicas tales como fosfato sódico, cloruro sódico y silicatos de aluminio; y aminoácidos que tienen de 2 a 12 átomos de carbono tales como L-glicina, L-alanina, ácido L-aspártico, ácido L-glutámico, L-hidroxiprolina, L-isoleucina, L-leucina y L-fenilalanina. Se prefiere el uso de glicina, particularmente en combinación con manitol.

Las composiciones de la invención contienen uno o más de gelatina y azúcares cíclicos.

Uno o más agentes formadores de matriz se pueden incorporar a la solución o suspensión antes de la solidificación. El agente formador de matriz puede estar presente además de un tensioactivo o con la exclusión de un tensioactivo. Además de formar la matriz, el agente formador de matriz puede ayudar a mantener la dispersión del ingrediente activo dentro de la solución o suspensión. Esto es especialmente provechoso en el caso de agentes activos que no son suficientemente solubles en agua y, por lo tanto, se deben suspender en lugar de disolver.

Componentes secundarios tales como conservantes, antioxidantes, tensioactivos, mejoradores de la viscosidad, agentes colorantes, agentes aromatizantes, edulcorantes o agentes enmascarantes del sabor también se pueden incorporar a la composición. Agentes colorantes adecuados incluyen óxidos de hierro rojo, negro y amarillo y tintes FD & C tales como azul FD & C nº 2 y rojo FD & C nº 40 disponibles de Ellis & Everard. Agentes aromatizantes adecuados incluyen aromas de menta, frambuesa, regaliz, naranja, limón, pomelo, caramelo, vainilla, cereza y uva y combinaciones de estos. Edulcorantes adecuados incluyen aspartamo, acesulfamo K y taumatina. Agentes enmascarantes del sabor adecuados incluyen bicarbonato sódico, resinas de intercambio iónico, compuestos de inclusión de ciclodextrina, adsorbatos o ingredientes activos microencapsulados.

Se prefiere no incluir un modificador del pH tal como hidróxido sódico debido a que éste puede provocar precipitación y agregación no deseadas del ingrediente activo durante la preparación de la forma de dosificación sólida. La sal de adición de ácido, particularmente la sal de hidrocioruro, del compuesto de la fórmula (I) se prefiere para la incorporación en la forma de dosificación sólida.

5 En la fórmula general (I) anterior:

R₁ es preferiblemente halo, más preferiblemente fluoro, y lo más preferiblemente 5-fluoro;

R₂ es preferiblemente H;

R₃ es preferiblemente etilo;

Y es preferiblemente -CH₂-.

10 La invención se describirá ahora, con más detalle, en los siguientes Ejemplos.

15 Formulaciones líquidas que tenían las composiciones ilustradas en la Tabla 1 posterior (todas las cantidades en % p/p) se elaboraron añadiendo la gelatina de pescado lentamente al agua purificada y dejando un tiempo suficiente para disolverla mientras se mantenía la agitación a lo largo del procedimiento hasta e incluyendo la fase de dosificación que va a describirse posteriormente. Cuando se disolvía completamente la gelatina de pescado, el manitol se añadía y se dejaba disolver. Después de esto, se añadía la glicina (cuando fuera aplicable) y se dejaba disolver. Se añadieron a continuación el aroma de menta y el edulcorante. Una vez que estos se habían dispersado completamente, se añadía el ingrediente activo, fipamezol, que es uno de los ejemplos de los compuestos usados en la presente invención, para producir la solución final.

TABLA 1: Formulaciones

Ingrediente	Ejemplo nº						
	1	2	3	4	5	6	7
Fipamezol ¹	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	5,00
Gelatina de Pescado ² (3101)	5,25	5,00	5,25	5,00	5,25	6,30	6,30
Manitol EP/USP	4,00	3,75	4,00	3,75	4,00	4,8	4,80
Glicina EP/USP	2,00	2,00	2,00	-	2,00	2,50	1,00
Menta (polvo)	-	0,20	0,25	0,20	-	0,75	0,75
Menta (líquida)	0,50	-	-	-	0,50	-	-
Acesulfamo K	0,50	0,25	0,25	0,25	-	-	-
Aspartamo	-	-	-	-	0,50	0,75	0,75
Agua Purificada EP/USP	Q _s 100	Q _s 100	Q _s 100	Q _s 100	Q _s 100	Q _s 100	Q _s 100
1 sal de hidrocioruro de 4-(2-etil-5-fluoro-indan-2-il)-1H-imidazol.							
2 Suministrada por Croda Colloids Ltd (gelatina de pescado secada por pulverización no hidrolizada)							
Q _s = suficiente para dar.							

20

Las soluciones preparadas anteriormente se dosificaron como blísteres de varias capas preformados del tamaño de dosis requerido (diversamente 20 mg y 40 mg, o 10 mg y 30 mg en el caso de los Ejemplos de formulación 6 y 7). También se prepararon formas de dosificación de 80 mg usando la composición descrita (datos no mostrados). Una

5 vez dosificados, los blísteres se hicieron pasar a través de un túnel de congelación de nitrógeno líquido para asegurar un producto congelado. Los productos congelados se sometieron inmediatamente a un almacenamiento temporal a -25°C ($\pm 5^{\circ}\text{C}$) antes del secado por congelación. Las soluciones dosificadas se secaron por congelación posteriormente usando una temperatura de $+20^{\circ}\text{C}$ y una presión de la cámara de 0,5 mbar. Después del secado por congelación, se usó un material compuesto de papel-papel metalizado para tapa para cerrar herméticamente el producto secado final en los blísteres.

10 Comparando el Ejemplo 4 con los Ejemplos restantes, notablemente el Ejemplo 2, se apuntaba que la presencia de glicina tenía un efecto beneficioso sobre la apariencia y las propiedades estructuradas de las formas de dosificación sólidas que se dispersan rápidamente. Los Ejemplos 1, 3, 5, 6 y 7 tenían niveles incrementados de los excipientes estructurales principales (gelatina y manitol) y exhibían una mejora marginal sobre los Ejemplos 2 y 4 que dejaban una capa delgada de residuo cuando las formas de dosificación se retiraban de sus receptáculos en el blíster.

Las pruebas de desintegración indicaban que los comprimidos que se dispersaban rápidamente tenían un tiempo de desintegración en la cavidad oral de menos de 2 a 3 segundos y los comprimidos envasados eran adecuadamente estables después de un almacenamiento de cuatro semanas.

15 Estudios farmacocinéticos

1. Comparación de administración bucal frente a oral en seres humanos

La absorción mejorada mediante la ruta pregástrica se demostró mediante una comparación entre la administración oral de fipamezol como una solución y la administración como un aerosol bucal.

Protocolo A (Ejemplo Comparativo)

20 Se administró fipamezol oralmente en solución en dosis crecientes (0,5, 1, 3, 9, 18, 30 y 60 mg) a voluntarios sanos (varones caucásicos, 18-35 años de edad, 60-90 kg de peso corporal). Se tomaron muestras de sangre a intervalos para la evaluación farmacocinética hasta 24 horas después de cada dosis. Las concentraciones de fipamezol en plasma se midieron con HPLC-MS/MS. La seguridad y la tolerabilidad se evaluaron mediante determinaciones de laboratorio de seguridad estándar, registros de ECG, medidas de la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca y mediante formulación de preguntas sobre episodios adversos.

25 La farmacocinética se evaluó usando el programa farmacocinético Topfit 2.0. $C_{\text{máx}}$ y $t_{\text{máx}}$ se leyeron a partir de las curvas de concentración frente al tiempo y las semividas de la fase de eliminación aparente procedentes de la parte terminal semilogarítmica de la curva. Los valores de ABC se calcularon tanto para el infinito como hasta el último punto de datos medible. El estudio tenía un diseño controlado por placebo con enmascaramiento doble de grupos paralelos.

30 Se encontró que el fipamezol era seguro y bien tolerado. Los datos farmacocinéticos se muestran en la Tabla 2 posterior, a partir de la cual puede observarse que las concentraciones en plasma máximas de fipamezol alcanzadas eran pequeñas (aproximadamente 2 ng/ml) incluso después de la dosis oral más alta de 60 mg. El nivel de absorción no es proporcional a la dosis, sugiriendo que la biodisponibilidad de fipamezol no metabolizado por la ruta oral es insatisfactoria.

Tabla 2: Farmacocinética de fipamezol administrado oralmente como una solución

Dosis (mg)	$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	$t_{\text{máx}}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	ABC_t (ng-h/ml)
0,5	0,05	0,88	-	-
1	0,08	0,83	-	0,1
3	0,23	0,67	-	0,3
9	1,09	0,67	2,2	4,2
18	1,31	0,83	2,4	6,0

(continuación)

Dosis (mg)	C _{máx} (ng/ml)	t _{máx} (h)	t _{1/2} (h)	ABC _t (ng-h/ml)
30	1,59	1,25	3,1	6,8
60	1,97	1,06	1,8	8,2

Protocolo B (Aerosol Bucal)

- 5 El protocolo usado era sustancialmente como el protocolo A, excepto que la administración era mediante aerosol bucal (dosis únicas de 0,75, 1,5, 3, 7,5, 15, 30, 60 y 90 mg).

Se encontró que todas las dosis eran bien toleradas sin otros efectos adversos que eritema y blanqueamiento bucales, que se observaban frecuentemente después de la administración. Los datos farmacocinéticos se muestran en la Tabla 3.

- 10 Tabla 3: Farmacocinética de fipamezol administrado como un aerosol bucal

Dosis (mg)	C _{máx} (ng/ml)	t _{máx} (h)	t _{1/2} (h)	ABC _t (ng-h/ml)
0,75	1,53	0,72	1,47	4,60
1,5	3,13	0,72	1,65	9,99
3	4,76	0,78	1,60	15,4
7,5	13,00	0,72	1,78	40,8
15	25,93	0,72	1,97	84,1
30	49,23	0,72	2,12	157
60	92,93	0,46	3,00	231
90	172,0	0,53	3,16	467

- 15 Como puede observarse, el fipamezol se absorbía rápidamente de un modo dependiente de la dosis desde la mucosa bucal hacia la circulación sistémica. La semivida de la fase de eliminación aparente variaba de aproximadamente 1,2 a 3,5 horas, correspondiendo los tiempos más largos a las dosis mayores. Había una correlación lineal entre la dosis de fipamezol y los valores de C_{máx} y ABC_{0-inf}.

2. Farmacocinética de la forma de dosificación que se dispersa rápidamente en perros

- 20 En este estudio se administró fipamezol oralmente como un comprimido que se dispersa rápidamente (formulación como para el Ejemplo 3 anterior) (20 mg/kg) a través de la cavidad bucal a perros beagle de pura raza (1 macho y 1 hembra). A lo largo del estudio (8 días, y 4 días antes del estudio) los sujetos se verificaron con respecto a la viabilidad, los cambios en el comportamiento, la reacción al tratamiento y la enfermedad-salud. Además, se registraron el peso corporal y el consumo de alimento. Se recogió sangre a los 10, 20, 30 y 45 minutos y 1, 1,25, 1,5, 2, 2,5, 3, 4 y 8 horas después de la administración para el análisis de los niveles en plasma (método de LC/MS/MS).

- 25 No se observaron signos clínicos adversos en la hembra (el macho mostraba una frecuencia de pulso elevada). No había efecto adverso sobre el peso corporal, aunque el consumo de alimento el día de la administración era bajo, probablemente debido a la recogida de sangre frecuente.

En referencia al dibujo, que es una gráfica que representa la concentración en plasma frente al tiempo, puede observarse que el fipamezol se absorbía rápidamente, con una concentración en plasma máxima que se alcanzaba

en 10 minutos.

3. Comparación entre el aerosol bucal y el comprimido que se disuelve rápidamente

5 El aerosol bucal y la forma de dosificación que se disuelve rápidamente se compararon directamente mediante la administración de una única dosis de 30 mg de fipamezol a dos grupos de sujetos humanos. En contraste con el hallazgo descrito anteriormente para el aerosol bucal, no se observó eritema ni blanqueamiento bucales con las formas de dosificación que se disuelven rápidamente que, por lo tanto, ofrecen ventajas en cuanto al cumplimiento terapéutico de los pacientes. Los resultados se muestran en la Tabla 4. Como puede observarse a partir de la Tabla 4, la concentración media máxima en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) para el comprimido que se disuelve rápidamente era inferior, pero la desviación estándar (DE) y el coeficiente de varianza (CV%) también eran inferiores. Este efecto se confirmó en una prueba posterior (12 sujetos) en la que las DE de $C_{m\acute{a}x}$ eran 26,2 y 13,5 para el aerosol bucal y la forma de dosificación que se disuelve rápidamente, respectivamente. La DE y la CV% inferiores sugieren que puede ser más fácil controlar la $C_{m\acute{a}x}$ buscada si la administración es mediante un comprimido que se disuelve rápidamente que por lo tanto ofrece ventajas en cuanto a la seguridad de los pacientes.

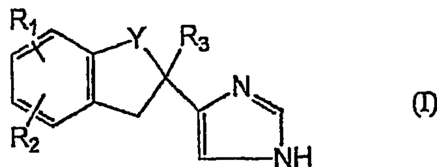
Tabla 4: $C_{m\acute{a}x}$ Después de una Administración de Dosis Única de 30 mg de Fipamezol

Aerosol Bucal		Comprimido que se disuelve rápidamente	
Sujeto	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	Sujeto	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)
1	110,68	1	40,77
2	32,28	2	30,74
3	31,14	3	12,45
4	38,04	4	27,42
5	50,72	5	34,05
6	44,93	6	26,67
7	50,13	7	37,12
N	7	N	7
Media	51,13	Media	29,89
DE	27,42	DE	9,21
CV%	53,6 %	CV%	30,8 %

15

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación sólida que se dispersa rápidamente que incluye un derivado de imidazol sustituido de fórmula general (I):



- 5 en la que Y es -CH₂- o -CO-; R₁ es H, halo o hidroxilo; R₂ es H o halo; y R₃ es H o alquilo inferior; o una sal farmacéuticamente aceptable del derivado de imidazol sustituido de la fórmula (I) como un ingrediente activo; y
- 10 uno o más agentes formadores de matriz incluyendo uno o más de gelatina y un azúcar, donde la forma de dosificación sólida que se dispersa rápidamente está formulada para promover la absorción pregástrica del ingrediente activo y desintegrarlo en menos de 10 segundos después de ponerse en la cavidad oral.
2. Una forma de dosificación sólida que se dispersa rápidamente según la reivindicación 1, que incluye una red del ingrediente activo y un vehículo soluble en agua o dispersable en agua que es inerte hacia el ingrediente activo, habiéndose obtenido la red sublimando disolvente de una composición en estado sólido, incluyendo dicha composición el ingrediente activo y una solución del vehículo en un disolvente.
- 15 3. Una forma de dosificación sólida que se dispersa rápidamente según la reivindicación 1, en la que los agentes formadores de matriz incluyen gelatina y al menos un azúcar cíclico.
4. Una forma de dosificación sólida que se dispersa rápidamente según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la gelatina es gelatina de pescado.
- 20 5. Una forma de dosificación sólida que se dispersa rápidamente según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el azúcar es manitol.
6. Una forma de dosificación sólida que se dispersa rápidamente según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el uno o más agentes formadores de matriz incluyen además un aminoácido.
7. Una forma de dosificación sólida que se dispersa rápidamente según la reivindicación 6, en la que el aminoácido es glicina.
- 25 8. Una forma de dosificación sólida que se dispersa rápidamente según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que Y es -CH₂-.
9. Una forma de dosificación sólida que se dispersa rápidamente según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que R₁ es halo o hidroxilo.
- 30 10. Una forma de dosificación sólida que se dispersa rápidamente según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que R₁ es halo.
11. Una forma de dosificación sólida que se dispersa rápidamente según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que R₁ es 5-halo.
12. Una forma de dosificación sólida que se dispersa rápidamente según la reivindicación 11, en la que R₁ es fluoro.
- 35 13. Una forma de dosificación sólida que se dispersa rápidamente según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la que R₂ es hidrógeno.
14. Una forma de dosificación sólida que se dispersa rápidamente según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que R₃ es alquilo C₁-C₄.
15. Una forma de dosificación sólida que se dispersa rápidamente según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que R₃ es etilo.

16. Una forma de dosificación sólida que se dispersa rápidamente según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que dicha sal farmacéuticamente aceptable del derivado de imidazol sustituido de la fórmula I es una sal de adición de ácido.