

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 530**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/26** (2006.01)

**A61K 31/4155** (2006.01)

**A61K 31/4353** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09793524 .1**

96 Fecha de presentación: **17.12.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2379061**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.10.2011**

54 Título: **Formulaciones de disgregación rápida compactadas previamente de compuestos con una biodisponibilidad oral baja**

30 Prioridad:

**19.12.2008 EP 08172247**

**19.12.2008 US 139193 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

**26.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**26.12.2012**

73 Titular/es:

**ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.**  
**(100.0%)**

**C.J. van Houtenlaan 36**  
**1381 CP Weesp, NL**

72 Inventor/es:

**MÖSCHWITZER, JAN P.;**

**WU, YU-SAN;**

**VAN TOMME, SOPHIE R.;**

**KUIL, HENNY;**

**KET, ALDO V. y**

**DOESBORGH-DEWIT, LUCIA MARIA**

74 Agente/Representante:

**DURÁN MOYA, Carlos**

ES 2 393 530 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 de disgregación rápida compactadas previamente de compuestos con una biodisponibilidad oral baja

5 La presente invención se refiere al sector de la química farmacéutica. Las realizaciones de la presente invención se refieren y dan a conocer formulaciones de disgregación rápida compactadas previamente de compuestos con una biodisponibilidad oral baja.

## ANTECEDENTES

10 Muchas de las nuevas moléculas farmacológicas que surgen de programas de descubrimiento de fármacos presentan una biodisponibilidad escasa después de la administración oral. La biodisponibilidad está determinada principalmente por dos factores: primera depuración de paso y absorción. La absorción está principalmente influida por la solubilidad de un compuesto, su velocidad de disolución y/o su permeabilidad. La primera depuración de paso es el resultado de la depuración tanto intestinal como hepática (Thakker, D.R., *“Strategic use of preclinical pharmacokinetic studies and in vitro models in optimizing ADME properties of lead compounds”* (*“Utilización estratégica de estudios farmacocinéticos preclínicos y modelos in vitro en la optimización de propiedades ADME de compuestos cabeza de serie”*), en: *Optimizing the “Drug-Like” Properties of Leads in Drug Discovery* (*“Optimización de las propiedades de “tipo fármaco” de compuestos cabeza de serie en el descubrimiento de fármacos”*), eds. R. T Borchardt, E. H. Kerns, M. J. Hageman, D. R. thakker, J. L. Stevens, AAPS press/Springer, 2006).

20 Como consecuencia de lo anterior, en principio, se pueden describir tres tipos diferentes de biodisponibilidad difícil. Una molécula farmacológica puede tener una biodisponibilidad oral baja provocada por (1) una velocidad de disolución baja, (2) una solubilidad baja, o (3) una velocidad de permeabilidad limitada. Dependiendo de la causa, se han buscado diferentes estrategias para mejorar la absorción oral de fármacos.

25 Entre los intentos por aumentar las velocidades de disolución de las moléculas farmacológicas escasamente solubles se incluyen estrategias de formulación, tales como la micronización, nanonización o la formulación de moléculas farmacológicas como dispersiones sólidas o soluciones sólidas.

30 La biodisponibilidad de las sustancias farmacológicas limitadas por la velocidad de solubilidad se puede mejorar mediante diferentes técnicas de solubilización, por ejemplo, mediante la utilización de grandes cantidades de surfactantes, ciclodextrinas, micelas, micelas poliméricas, liposomas o dendrímeros. Para tratar el problema de la poca permeabilidad, la bibliografía sugiere muchas sustancias que mejoran la permeabilidad, que incluyen polímeros mucoadhesivos, modificadores del pH, potenciadores de la permeación e inhibidores del eflujo. Las sustancias que mejoran la permeabilidad pueden ser excipientes líquidos, semisólidos o sólidos que se añaden a la forma sólida de dosificación como potenciador de la permeación, en los casos en que la biodisponibilidad oral está limitada debido a la poca absorción del fármaco.

40 Las actividades de investigación recientes se han centrado principalmente en el desarrollo o la mejora de nuevas estrategias de formulación para incrementar la biodisponibilidad de compuestos problemáticos. Se han realizado menos esfuerzos para desarrollar también formas sólidas de dosificación finales que mantienen o incluso mejoran el perfil de liberación beneficioso del fármaco formulado de maneras relativamente sofisticadas. Para el éxito de una técnica de formulación seleccionada es esencial que las propiedades beneficiosas de la formulación también se mantengan en la forma sólida de dosificación final. Una estrategia estándar para disminuir el tiempo de disgregación de las formas sólidas de dosificación es la utilización de disgregantes. Un disgregante es un excipiente que se añade a una forma sólida de dosificación, por ejemplo, una formulación en comprimido o en cápsula, para ayudar en la ruptura de la masa compactada cuando se introduce en un medio fluido. Esto es especialmente importante para productos de liberación inmediata cuando se requiere la liberación rápida de la sustancia farmacológica. Se puede añadir un disgregante a una mezcla en polvo para la compresión directa o encapsulación. También se puede utilizar con productos que se granulan en húmedo (<http://www.pformulate.com/disintegrs.htm>). Se han dado a conocer muchos disgregantes (Rowe, R. C., P. J. Shesky y S. C. Owen (editores), *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (*“Manual de Excipientes Farmacéuticos”*), 5ª Edición, Pharmaceutical Press, Londres, Chicago, 2006). La utilización de grandes cantidades de surfactantes (para estrategias de solubilización) o polímeros (por ejemplo, para la dispersión de sólidos), puede afectar de manera significativa el comportamiento de disgregación de las formas sólidas de dosificación resultantes. Algunas formas sólidas de dosificación se vuelven “pegajosas” y nunca se disuelven o disgregan completamente. La compactación de formulaciones que contienen nanopartículas de fármaco también puede llevar a un descenso significativo en la velocidad de disolución por una aglomeración pronunciada de las nanopartículas de fármaco. Este efecto contrario no es deseado. De este modo, un tiempo de disgregación incrementado causado por la compactación de la formulación total puede compensar, o incluso sobrecompensar, el efecto positivo de una estrategia de formulación que aumenta la biodisponibilidad. Por lo tanto, es importante dar a conocer estrategias de formulación para formas sólidas de dosificación que necesiten un mayor comportamiento de disgregación.

5 El documento US 4.072.535 da a conocer la utilización de un material en polvo aglutinante-disgregante fluido, que comprende un polvo de almidón compactado previamente, en especial adaptado para utilizar en máquinas de compactación por compresión directa para producir comprimidos no divisibles con propiedades excelentes de disgregación.

10 El documento US 6.303.560 da a conocer la utilización de un granulado disgregante compactado para mejorar la disgregación de artículos moldeados por compresión. En particular, este documento de patente da a conocer la utilización de un granulado disgregante compactado para comprimidos, que comprende, como mínimo, el 60-99% (p/p) de celulosa, insoluble en agua, el 1-40% (p/p), como mínimo, de un aglutinante polimérico y el 0-7% (p/p), como mínimo, de un surfactante líquido que forma un gel en agua. El objetivo del documento US 6.303.560 fue desarrollar una formulación para la compresión directa con las siguientes propiedades:

- 15 • partículas uniformes fluidas para un mezclado previo fácil con principios activos y una carga fácil de las máquinas de compactación;
- una densidad en volumen adecuada para proporcionar una capacidad de compresión uniforme a los comprimidos de dureza elevada, una capacidad de división baja y una dosificación uniforme, que permanecen constantes en tamaño después de la compactación, y que soportarán la manipulación requerida;
- 20 • material inerte compatible con el principio activo y adecuado para la ingestión oral;
- velocidad de disgregación eficaz; y
- fácilmente disponible a un coste bajo.

25 El documento EP1070741 dio a conocer la utilización de una mezcla compactada previamente de un disgregante y celulosa microcristalina. Esta estrategia presenta algunas desventajas:

- 30 • Una carga de excipiente relativamente elevada en la forma de dosificación final, lo cual da lugar a un tamaño grande de comprimido o a una carga farmacológica baja. El tamaño se podría reducir si se utilizara un disgregante puro.
- La utilización de una combinación de disgregante-agente de carga aumenta la complejidad de una formulación. Cuando se utiliza la compactación con rodillo para producir la mezcla de agente de carga-disgregante, debe descartarse el material procesado de manera incompleta para garantizar un proceso reproducible. Éste no sería el caso si se procesara sólo un único componente, como un disgregante puro.
- 35 • Un material adicional de agentes de carga da lugar a un mayor volumen de granulado, lo cual finalmente da lugar a un relleno más lento del molde durante el proceso de compactación.

40 Ningún documento da a conocer la utilización de una estrategia de formulación que aumente la biodisponibilidad junto con un disgregante compactado previamente para aumentar la biodisponibilidad de una sustancia farmacológica con una biodisponibilidad intrínseca baja. El objetivo de la presente invención es dar a conocer formulaciones mejoradas para moléculas farmacológicas con una biodisponibilidad intrínseca baja.

## DESCRIPCIÓN

45 La presente invención se refiere a formulaciones de disgregación rápida compactadas previamente de compuestos con una biodisponibilidad intrínseca baja. A formulaciones farmacéuticas sólidas para la administración oral, que comprenden un principio activo farmacéutico, un polímero hidrohinchable, y un granulado compactado previamente de un excipiente hinchable.

50 Las realizaciones adicionales dan a conocer una o más formulaciones en las que dicho granulado compactado previamente se fabrica mediante la aplicación de una fuerza de compresión al excipiente hinchable. La fuerza de compresión útil puede ser provocada por un aparato elegido entre rodillos bajo fricción, prensas de rodillo o cubo, extrusores, prensas de matriz en anillo y prensas peletizantes.

55 La presente invención también se refiere, en algunas realizaciones, a formulaciones, tal como se han descrito anteriormente, que comprenden además excipientes que aumentan la permeación o un surfactante.

Otras realizaciones dan a conocer una o más formulaciones, tal como se han descrito anteriormente, en las que dicho principio activo farmacéutico está en forma de nanopartículas.

60 En realizaciones preferentes de la presente invención, el excipiente hinchable es "polivinil pirrolidona reticulada"; el polímero hidrohinchable se elige entre las hidroxipropil metilcelulosas HPMC E5 y HPMC E6, celulosa microcristalina y polivinil pirrolidona K12, y el surfactante se elige entre dodecilsulfato de sodio y la "vitamina E TPGS 1000".

La presente invención también se refiere a un proceso para preparar formulaciones, tal como se han descrito anteriormente, que comprende las etapas de:

- 5 (i<sup>a</sup>) preparar una solución transparente de un polímero hidrohinchable mediante el calentamiento de agua y, a continuación, la adición del polímero hidrohinchable con agitación, hasta que se obtiene una suspensión homogénea, que se deja enfriar,
- (i<sup>b</sup>) disolver un principio activo farmacéutico y un ácido débil en un surfactante mediante agitación y calentamiento,
- 10 (i<sup>c</sup>) mezclar la solución resultante de la etapa (i<sup>a</sup>) con la resultante de la etapa (i<sup>b</sup>) y secar la mezcla mediante pulverización,
- o,
- 15 (i<sup>d</sup>) disolver un principio activo farmacéutico y un polímero hidrohinchable en un disolvente y eliminar el disolvente mediante evaporación, para producir una dispersión amorfa,
- (ii) comprimir un excipiente hinchable (disgregante) en un comprimido,
- 20 (iii) romper el comprimido grande en gránulos,
- (iv) mezclar una fracción del tamizado de estos gránulos con el producto secado por pulverización de la etapa (i<sup>c</sup>) o la dispersión amorfa obtenida en la etapa (i<sup>d</sup>)
- 25 (v) prensar un comprimido de la mezcla obtenida.

En realizaciones preferentes de los procesos, el excipiente hinchable es "polivinil pirrolidona reticulada"; el polímero hidrohinchable se elige entre las hidroxipropil metilcelulosas HPMC E5 y HPMC E6, celulosa microcristalina y polivinil pirrolidona K12, el ácido débil es ácido cítrico, y el surfactante de elige entre dodecilsulfato de sodio y la "vitamina E TPGS 1000".

## DEFINICIONES

35 En el contexto de la presente descripción, el término "**excipiente hinchable**" incluye un material que es capaz de absorber un medio fluido bajo una expansión de volumen elevada. La velocidad de hinchamiento se puede determinar de forma gravimétrica a través de la capacidad de absorción de agua. La absorción de agua determinada de este modo es, de manera preferente, de 500 a 2000%, que incluye 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800 y 1900%, incluyendo todos los valores y subintervalos entre los mismos. Un excipiente hinchable preferente es la polivinil pirrolidona reticulada, también referida como polivinil polipirrolidona o PVP-CL.

Los "**polímeros hidrohinchables**", también referidos como "**polímeros solubles en agua**", incluyen hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxietil celulosa (HEC), carboximetil celulosa (CMC). Los polímeros hidrohinchables preferentes son las hidroxipropil metilcelulosas HPMC E5 y HPMC E6, celulosa microcristalina y polivinil pirrolidona K12. Los éteres de celulosa que se pueden utilizar en la presente invención son bien conocidos en la técnica y están disponibles en grados farmacéuticos y con diferentes pesos moleculares promedio que conducen a diferentes viscosidades de una solución de estos éteres de celulosa. Los polímeros hidrofílicos se pueden caracterizar por sus viscosidades en una solución acuosa al 2% p/p como viscosidad baja (menos de aproximadamente 1.000 mPas), viscosidad media (de aproximadamente 1.000 mPas a aproximadamente 10.000 mPas) y viscosidad elevada (superior a aproximadamente 10.000 mPas). Los polímeros hidrofílicos de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) están disponibles en diferentes grados de viscosidad en Dow Chemical Co. bajo el nombre comercial de Methocel<sup>®</sup> y en Shin Etsu bajo el nombre comercial de Metolose<sup>®</sup>. Entre los ejemplos de polímeros de viscosidad baja se encuentran Methocel E5<sup>®</sup>, Methocel E-15LV<sup>®</sup>, Methocel E50LV<sup>®</sup>, Methocel K100LV<sup>®</sup> y Methocel F50LV<sup>®</sup>, cuyas soluciones acuosas al 2% a 25°C presentan viscosidades de 5 mPas, 15 mPas, 50 mPas, 100 mPas y 50 mPas, respectivamente. Entre los ejemplos de HPMC de viscosidad media se encuentran Methocel E4M<sup>®</sup> y Methocel K4M, cuyas soluciones acuosas al 2% a 25°C presentan viscosidades de 4.000 mPas. Entre los ejemplos de HPMC de viscosidad elevada se encuentran Methocel K15M<sup>®</sup> y Methocel K100M<sup>®</sup>, cuyas soluciones acuosas al 2% a 25°C presentan viscosidades de 15.000 mPas y 100.000 mPas. Los polímeros hidrofílicos de hidroxietil celulosa (HEC) están disponibles en diferentes grados de viscosidad en AQUALON bajo el nombre comercial de Natrosol<sup>®</sup> y en Amerchol Corporation bajo el nombre comercial de Cellosize<sup>®</sup>. Entre los ejemplos de polímeros de viscosidad baja se encuentran el Natrosol L<sup>®</sup> y el Natrosol J<sup>®</sup>, cuyas soluciones acuosas al 2% a 25°C presentan viscosidades de 10 mPas y 20 mPas, respectivamente. Entre los ejemplos de polímeros de viscosidad media se encuentran el Natrosol G<sup>®</sup> y el Natrosol K<sup>®</sup>, cuyas soluciones acuosas al 2% a 25°C presentan

viscosidades de 200 mPas y 1.500 mPas, respectivamente. Entre los ejemplos de polímeros de viscosidad elevada se encuentran el Natrosol M® y el Natrosol HH®, cuyas soluciones acuosas al 2% a 25°C presentan viscosidades de 4.000 mPas y 90.000 mPas, respectivamente.

- 5 El ácido cítrico es un ejemplo de un “**ácido débil**” y el dodecilsulfato de sodio (SDS) y la “Vitamina E TPGS 1000” (*Succinato de d- $\alpha$ -tocoferil polietilenglicol 1000*) son ejemplos de “**surfactantes**”.

10 El término “**biodisponibilidad intrínseca**” describe la biodisponibilidad oral determinada de forma teórica basada en la relación cuantitativa de propiedad y estructura (QSPR) sin consideraciones de parámetros de formulación, tales como el tamaño de partícula o cristalinidad (Kim, J. y otros, “*Improvement of bioavailability of water insoluble drugs: Estimation of intrinsic bioavailability*” (*Mejora de la biodisponibilidad de fármacos insolubles en agua: Estimación de la biodisponibilidad intrínseca*)), Korean J. Chem. Eng., 25(1), 171-175 (2008)). El término “**biodisponibilidad oral**” describe la velocidad y el grado en que un principio activo farmacéutico alcanza la circulación sistémica cuando se absorbe después de la administración oral. Se puede expresar como biodisponibilidad oral absoluta cuando se compara con la correspondiente concentración de plasma después de la administración intravenosa del mismo API. En el contexto de la presente invención, una biodisponibilidad oral absoluta inferior al 20% se considera como “**biodisponibilidad oral baja**”.

20 Un “**granulado compactado previamente**”, según la presente invención, se refiere a un granulado que se produce únicamente mediante la aplicación de una fuerza de compresión a una formulación en polvo de un excipiente hinchable dando lugar a un aglomerado más denso del excipiente hinchable.

25 El término “**nanopartícula**” define una partícula que comprende un principio activo farmacéutico con un tamaño promedio inferior a 1000 nm. El término “**tamaño promedio**”, en el marco de la presente invención, se refiere a un diámetro promedio eficaz determinado mediante métodos de dispersión de luz dinámica (por ejemplo, espectroscopía de fotocorrelación (PCS), difracción láser (LD), dispersión de luz láser de ángulo bajo (LALLS), dispersión de luz láser de ángulo medio (MALLS), métodos de oscurecimiento de luz (método de Coulter, por ejemplo), reología o microscopía (de luz o electrónica) en los intervalos establecidos anteriormente). Un “**tamaño de partícula promedio eficaz inferior a aproximadamente X nm**” se refiere a una sustancia de la que, como mínimo, el 90% de las partículas presentan un tamaño promedio inferior a aproximadamente X nm, cuando se mide mediante las técnicas mencionadas anteriormente.

35 El término “**dispersión sólida**” define un sistema en un estado sólido (en oposición a un estado líquido o gaseoso) que comprende, como mínimo, dos componentes, en la que un componente está dispersado de manera más o menos uniforme en el otro componente o componentes. Una dispersión sólida que es química y físicamente uniforme u homogénea en toda ella o consiste en una fase tal como se define en termodinámica también puede referirse como “**solución sólida**” (documento WO97/044014). La matriz sólida puede ser cristalina o amorfa. El fármaco puede estar dispersado de forma molecular o puede existir en partículas amorfas (clústers), así como en partículas cristalinas (dispersión sólida). Entre los ejemplos de dicha dispersión sólida se encuentran la formulación de la tebufelona dada a conocer en el documento US 5.281.420 y la formulación de péptidos bioactivos dada a conocer en el documento WO 2005/053727.

45 El término “**excipiente que aumenta la permeabilidad**” incluye excipientes conocidos como sustancias que mejoran la permeabilidad, por ejemplo, polímeros mucoadhesivos, modificadores del pH, potenciadores de la permeación e inhibidores del flujo.

50 Los términos “**forma**” y “**forma cristalina**” comprenden todas las formas sólidas del mismo compuesto. Por ejemplo: polimorfos, solvatos y formas amorfas. “**Cocristales**” son cristales multicomponentes con una única red: nuevas especies químicas producidas con compuestos neutros. “**Formas amorfas**” son materiales no cristalinos con un orden de rango no largo y, en general, no producen un patrón de difracción de rayos X distinto.

55 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas proporcionadas en el presente documento no están calificadas con el término “**aproximadamente**”. Se entiende que para el término “aproximadamente”, tanto si se utiliza o no de manera explícita, cada cantidad proporcionada en el presente documento pretende referirse al valor real proporcionado y también pretende referirse a la aproximación de dicho valor proporcionado que se deduciría de forma razonable en base al conocimiento de un técnico en la materia, incluyendo aproximaciones debidas a las condiciones experimentales o de medición para dicho valor proporcionado.

60 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones de la presente memoria, la palabra “**comprenden**” y las variaciones de esta palabra, tales como “que comprende” y “comprende” no pretende excluir otros aditivos, componentes, valores enteros o etapas.

En la presente invención, “**tiempo de disgregación**” se define como el tiempo necesario para transformar un comprimido en una masa blanda hinchada sin núcleo firme.

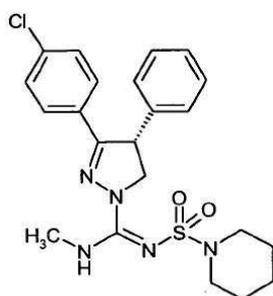
Una “**composición farmacéutica**” comprende, como mínimo, un principio activo farmacéutico (API), junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables del mismo, y con o sin uno o más de otros ingredientes terapéuticos. El portador o portadores deben ser “**aceptables**” en el sentido de ser compatibles entre sí con los otros ingredientes de la formulación y no deben ser perjudiciales para el receptor de los mismos. El término “**composición**”, tal como se utiliza en el presente documento, comprende un producto que comprende ingredientes específicos en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto que resulte, de manera directa o indirecta, de la combinación de los ingredientes específicos en cantidades específicas. En relación con las composiciones farmacéuticas, este término comprende un producto que comprende uno o más principios activos y un portador opcional que comprende ingredientes inertes, así como cualquier producto que resulte, de manera directa o indirecta, de la combinación, complejación o agregación de cualquiera de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan mediante la asociación de manera uniforme e íntima del principio activo con un portador líquido o un portador sólido finamente dividido o ambos, y a continuación, si es necesario, la conformación del producto en la formulación deseada. La composición farmacéutica incluye una cantidad suficiente del compuesto objetivo activo para producir el efecto deseado sobre el progreso o la condición de las enfermedades. Por “**farmacéuticamente aceptable**” se entiende que el portador, diluyente o excipiente deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no deben ser perjudiciales para el receptor de los mismos.

El término “**cantidad terapéuticamente eficaz**”, tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a una cantidad de un agente terapéutico para tratar una patología tratable mediante la administración de una composición de la presente invención. Esa cantidad incluye la cantidad suficiente para mostrar una respuesta terapéutica o de mejora detectable en un sistema tisular, animal o humano. El efecto puede incluir, por ejemplo, el tratamiento de las patologías indicadas en el presente documento. La cantidad terapéuticamente eficaz precisa para un paciente dependerá de la complejación y la salud del paciente, la naturaleza y el grado de la patología en tratamiento, las recomendaciones del facultativo a cargo del tratamiento (investigador, veterinario, doctor u otro médico clínico), y los agentes terapéuticos, o combinación de agentes terapéuticos, seleccionados para la administración. De este modo, no es útil especificar por adelantado una cantidad farmacéuticamente eficaz exacta.

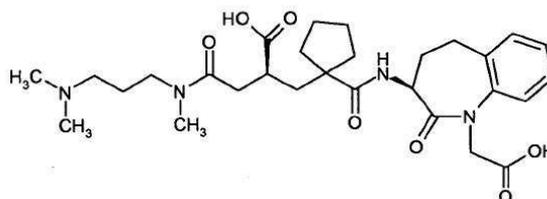
En el marco de la presente invención, los términos “**sustancia biológicamente activa**”, “**sustancia farmacéuticamente activa**”, “**fármaco**”, “**compuesto activo**” y “**principio activo**” se utilizan indistintamente para referirse a una sustancia química o compuesto químico que, cuando se administra a un ser humano o animal, induce un efecto farmacológico.

#### EJEMPLO 1: COMPUESTOS UTILIZADOS EN FORMULACIONES

Se sintetizó la (4R)-3-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-N-metil-4-fenil-N'-(1-piperidinilsulfonil)-1H-pirazol-1-carboximidamida (“**compuesto 1**”) tal como se da a conocer en el documento WO 2003/026648 y se sintetizó el ácido (3S)-3-[[[1-[4-[[3-(dimetilamino)propil]metilamino]-4-oxo-(2S)-2-carboxibutil]ciclopentil]carbonil]-amino]-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzacepina-1-acético (“**compuesto 2**”) tal como se da a conocer en el documento WO 2005/030795.



**Compuesto 1**



**Compuesto 2**

El Aeropearl 300V, Aerosil® 200V (*dióxido de silicio coloidal anhidro amorfo*), ácido cítrico, hidroxipropil metilcelulosas (*HPMC E5* y *HPMC E6*), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, grado 55 (*HPMC P*), Labrasol®, celulosa microcristalina, polivinil pirrolidona K12, polivinil pirrolidona reticulada, PRUV® (*estearil fumarato de sodio*), dodecilsulfato de sodio (*SDS*) y vitamina E TPGS 1000 se obtuvieron de fuentes comerciales.

**EJEMPLO 2: PREPARACIÓN DE FORMULACIONES ESPECÍFICAS****FORMULACIÓN COMPARATIVA 1:**

5 Preparación de una forma sólida de dosificación oral de biodisponibilidad mejorada (excipiente hinchable: polivinil pirrolidona reticulada). Formulación por comprimido:

Principio activo farmacéutico poco soluble: compuesto 1:	25,0 mg
Vitamina E TPGS 1000:	473,0 mg
Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC E5):	150,0 mg
Ácido cítrico:	2,4 mg
Polivinil pirrolidona reticulada:	400,0 mg
Aeroperl 300V:	400,0 mg

10 Se preparó una solución de HPMC E5 al 10% p/p mediante, en primer lugar, el calentamiento de agua hasta 65°C y, a continuación, la adición de la HPMC E5 con agitación hasta obtener una suspensión homogénea. Se dejó enfriar dando lugar a una solución clara. Durante la noche, se disolvieron el COMPUESTO 1 y el ácido cítrico en la Vitamina E TPGS 1000 mediante agitación y calentamiento a 60°C. Esta solución se mezcló con la solución de HPMC E5 y se secó por pulverización (temperatura de ENTRADA = 160°C, temperatura de SALIDA = 81°C) produciendo un polvo en el que la Vitamina E TPGS 1000 y el compuesto 1 estaban insertados de manera termoestable en una matriz de HPMC E5, referido también como “**polvo A**”. Se prensó un comprimido utilizando la mezcla en polvo, que contenía el compuesto 1, Aeroperl 300V y un excipiente hinchable. Tiempo de disgregación: > 45 minutos.

**FORMULACIÓN COMPARATIVA 2:**

20 Preparación de una forma sólida de dosificación oral de biodisponibilidad mejorada (excipiente hinchable: polivinil pirrolidona reticulada). Formulación por comprimido:

Principio activo farmacéutico poco soluble: compuesto 1:	38,0 mg
Vitamina E TPGS 1000:	719,0 mg
Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC E5):	228,0 mg
Ácido cítrico:	1,6 mg
Polivinil pirrolidona reticulada:	608,0 mg

25 El “polvo A” se preparó tal como se describe anteriormente, y se mezcló con “polivinil pirrolidona reticulada”. Esta mezcla en polvo se comprimió en un comprimido grande utilizando una prensa hidráulica (diámetro = 52 mm, grosor ± 7 mm, fuerza de compresión = 6 toneladas), a continuación se rompió en gránulos, los cuales, utilizando una prensa hidráulica (longitud = 22,3 mm, anchura = 10,7 mm, grosor 12,0 mm, fuerza de compresión = 600 kg) se pensaron a continuación en comprimidos que contenían el compuesto 1 y un excipiente hinchable. Tiempo de disgregación > 30 minutos.

**FORMULACIÓN COMPARATIVA 3:**

35 Preparación de una forma sólida de dosificación oral de biodisponibilidad mejorada (excipiente hinchable: polivinil pirrolidona reticulada). Formulación por comprimido:

Principio activo farmacéutico poco soluble: compuesto 1:	38,0 mg
Vitamina E TPGS 1000:	719,0 mg
Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC E5):	228,0 mg
Ácido cítrico:	1,6 mg
Polivinil pirrolidona reticulada:	608,0 mg

45 El “polvo A”, preparado tal como se describe anteriormente, se comprimió en un comprimido grande utilizando una prensa hidráulica (diámetro = 52 mm, grosor ± 7 mm, fuerza de compresión = 6 toneladas), a continuación se rompió en gránulos. Se mezcló polivinil pirrolidona reticulada junto con estos gránulos y se prensó en comprimidos utilizando una prensa hidráulica (longitud = 22,3 mm, anchura = 10,7 mm, grosor 12,0 mm, fuerza de compresión = 600 kg), que contenían el compuesto 1 y un excipiente hinchable. Tiempo de disgregación > 30 minutos.

**FORMULACIÓN 4:**

50 Preparación de una forma sólida de dosificación oral de biodisponibilidad mejorada (excipiente hinchable: polivinil pirrolidona reticulada). Formulación por comprimido:

Principio activo farmacéutico poco soluble: compuesto 1:	38,0 mg
Vitamina E TPGS 1000:	719,0 mg
Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC E5):	228,0 mg
Ácido cítrico:	1,6 mg
Polivinil pirrolidona reticulada:	608,0 mg

Se comprimió polivinil pirrolidona reticulada en un comprimido grande utilizando una prensa hidráulica (diámetro = 52 mm, grosor ± 7 mm, fuerza de compresión = 6 toneladas), a continuación se rompió en gránulos (compactación previa mediante golpeo). Se mezcló una fracción del tamizado (500 – 1250 µm) de estos gránulos con el “polvo A”, preparado tal como se describe anteriormente. Se prensó un comprimido utilizando una prensa hidráulica (longitud = 22,3 mm, anchura = 10,7 mm, grosor 12,0 mm, fuerza de compresión = 600 kg) que contenía el compuesto 1 y el excipiente hinchable compactado previamente. El tiempo de disgregación de esta formulación mejorada, según la presente invención, fue de aproximadamente 5 minutos.

**FORMULACIÓN 5:**

Preparación de una forma sólida de dosificación oral de biodisponibilidad mejorada de disgregación rápida (excipiente hinchable: polivinil pirrolidona reticulada). Formulación por comprimido:

Principio activo farmacéutico poco soluble: compuesto 1:	21,0 mg
Vitamina E TPGS 1000:	420,2 mg
Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC E5):	49,3 mg
Ácido cítrico:	2,5 mg
Polivinil pirrolidona reticulada:	187,0 mg

Se comprimió polivinil pirrolidona reticulada en un comprimido grande utilizando una prensa hidráulica (diámetro = 52 mm, grosor ± 7 mm, fuerza de compresión = 6 toneladas), a continuación se rompió en gránulos. Se mezcló una fracción del tamizado (500 – 1250 µm) de estos gránulos con el “polvo A”, preparado tal como se describe anteriormente. Se prensó un comprimido utilizando la mezcla en polvo que contenía el compuesto 1 y el excipiente hinchable compactado previamente. El tiempo de disgregación de esta formulación mejorada, según la presente invención, fue de aproximadamente 5 minutos.

**FORMULACIÓN 6:**

Preparación de una forma sólida de dosificación oral de biodisponibilidad mejorada de disgregación rápida (excipiente hinchable: polivinil pirrolidona reticulada). Formulación por comprimido:

Principio activo farmacéutico poco permeable: compuesto 2:	100,0 mg
Labrasol <sup>®</sup> :	12,5 mg
Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC E6):	12,5 mg
Celulosa microcristalina:	102,6 mg
Polivinil pirrolidona reticulada:	302,6 mg
Aerosil <sup>®</sup> V (dióxido de silicio coloidal anhidro amorfo)	2,6 mg
PRUV <sup>®</sup> (estearil fumarato de sodio)	5,1 mg

Se preparó una solución de HPMC E6 al 10% p/p mediante, en primer lugar, el calentamiento de agua hasta 65°C y, a continuación, la adición de la HPMC E6 con agitación hasta obtener una suspensión homogénea. Se dejó enfriar dando lugar a una solución clara. Se dispersó Labrasol<sup>®</sup> en la solución de HPMC E6 y se secó por pulverización (temperatura de ENTRADA = 145°C, temperatura de SALIDA = 88°C) para obtener un polvo en el que el Labrasol<sup>®</sup> estaba insertado de manera termoestable en una matriz de HPMC E6. Se comprimió polivinil pirrolidona reticulada en un comprimido grande utilizando una prensa hidráulica (diámetro = 52 mm, grosor ± 7 mm, fuerza de compresión = 6 toneladas), a continuación se rompió en gránulos. Se tomó una fracción del tamizado (500 – 1250 µm) de estos gránulos y se mezcló junto con el compuesto 2, celulosa microcristalina, Labrasol<sup>®</sup>, insertada en HPMC, Aerosil<sup>®</sup> y PRUV<sup>®</sup>. Se prensó un comprimido utilizando la mezcla en polvo que contenía el compuesto 2 y el excipiente hinchable compactado previamente.

**FORMULACIÓN 7:**

Preparación de una forma de dispersión sólida de dosificación oral de disgregación rápida (excipiente hinchable: polivinil pirrolidona reticulada). Formulación por comprimido:

Principio activo farmacéutico poco soluble: compuesto 1:	200,0 mg
Polivinil pirrolidona K12:	484,0 mg
Polivinil pirrolidona reticulada:	516,0 mg

Se disolvieron el compuesto 1 y polivinil pirrolidona K12 en una mezcla de acetona y etanol (3:1 v/v). Se extrajo el disolvente mediante evaporación súbita ("flash") dando lugar a una dispersión amorfa. Se comprimió polivinil pirrolidona reticulada en un comprimido grande utilizando una prensa hidráulica (diámetro = 52 mm, grosor ± 7 mm, fuerza de compresión = 6 toneladas), a continuación se rompió en gránulos. Se tomó una fracción del tamizado (500 – 1250 µm) de estos gránulos y se mezcló junto con la dispersión amorfa del compuesto 1. Se prensó un comprimido utilizando una prensa hidráulica (longitud = 22,3 mm, anchura = 10,7 mm, grosor 9,8 mm, fuerza de compresión = 600 kg), que contenía el compuesto 1 y el excipiente hinchable compactado previamente. El tiempo de disgregación de esta formulación mejorada, según la presente invención, fue de aproximadamente 2 a 3 minutos.

#### FORMULACIÓN 8:

Preparación de una forma de dispersión sólida de dosificación oral de disgregación rápida (excipiente hinchable: polivinil pirrolidona reticulada). Formulación por comprimido:

Principio activo farmacéutico poco soluble: compuesto 1:	200,0 mg
Ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, grado 55 (HPMC P):	460,0 mg
Polivinil pirrolidona reticulada:	516,0 mg
Dodecilsulfato de sodio (SDS):	2,4 mg

Se disolvieron el compuesto 1, HPMC P y SDS en una mezcla de acetona y etanol (3:1 v/v). Se extrajo el disolvente mediante evaporación súbita ("flash") dando lugar a una dispersión amorfa. Se comprimió polivinil pirrolidona reticulada en un comprimido grande utilizando una prensa hidráulica (diámetro = 52 mm, grosor ± 7 mm, fuerza de compresión = 6 toneladas), a continuación se rompió en gránulos. Se tomó una fracción del tamizado (500 – 1250 µm) de estos gránulos y se mezcló junto con la dispersión amorfa del compuesto 1. Se prensó un comprimido utilizando una prensa hidráulica (longitud = 22,3 mm, anchura = 10,7 mm, grosor 9,8 mm, fuerza de compresión = 600 kg), que contenía el compuesto 1 y el excipiente hinchable compactado previamente. El tiempo de disgregación de esta formulación mejorada, según la presente invención, fue de aproximadamente 30 segundos.

Tabla 1: Composiciones (mg) de las formulaciones 1 a 8

Componente	1	2	3	4	5	6	7	8
Compuesto 1	25	38	38	38	21		200	200
Compuesto 2						100		
Aeropearl 300V	400							
Aerosil® 200V						2,6		
ácido cítrico	2,4	1,6	1,6	1,6	2,5			
HPMC E5	150	228	228	228	49,3			
HPMC E6						12,5		
HPMC P								460
Labrasol®						12,5		
Microcelulosa						102,6		
PVP K12							484	
PVP reticulada	400	608	608	608	187	302,6	516	516
PRUV®						5,1		
SDS								2,4
Vitamina E TPGS 1000	473	719	719	719	420,2			
tiempo de disgregación	> 45'	> 30'	> 30'	≈ 5'	≈ 5'	n.d.	< 3'	< 30''

#### EJEMPLO 3: MEDICIONES DE LAS DISGREGACIONES

Se realizaron las pruebas de disgregación en un aparato de disgregación (PTZ-auto, Pharma-test, Hainburg, Alemania) en un vaso de precipitados con 800 ml de agua purificada (temperatura 37 ± 3°C). La disgregación se define como aquel estado en el que cualquier residuo del comprimido que permanece en la malla del aparato de prueba, o que se adhiere a la superficie inferior del disco, es una masa blanda que no presenta un núcleo firme.

**EJEMPLO 4: FORMULACIONES DE LA PRESENTE INVENCION COMPARADAS CON LAS DEL DOCUMENTO EP 1070741**

5 Se han preparado diferentes formulaciones según los procedimientos dados a conocer en el documento EP 1070741 y se han comparado con una formulación según la presente invención. La composición de los comprimidos se indica en la tabla 2. Los comprimidos 11AT, 11BT y 11CT se han producido según el procedimiento dado a conocer en el documento EP 1070741. Los comprimidos 09DT2 se produjeron según la presente invención (ejemplo 2, formulación 5).

10 En todas las formulaciones, las cantidades de compuesto 1 y PVP reticulada se mantuvieron constantes. La proporción PVP-CL/microcelulosa (MCC), respectivamente 60/40, 3/97 y 10/90 en los comprimidos 11AT, 11BT y 11CT, se varió entre los dos extremos dados a conocer en el documento EP 1070741. Los comprimidos se produjeron de la siguiente manera: se comprimió polivinil pirrolidona reticulada, con o sin MCC, en un comprimido grande utilizando una prensa hidráulica (diámetro = 52 mm, grosor ± 7 mm, fuerza de compresión = 6 toneladas) y se rompió en gránulos. Se mezcló una fracción del tamizado (500 – 1250 µm) de estos gránulos con el “polvo A”, preparado tal como se describe en el ejemplo 2, y se prensó en comprimidos utilizando una prensa hidráulica.

15 **Tabla 2: composiciones (mg) de las formulaciones según el documento EP 10707041 y una de la presente invención**

componente	11AT	11BT	11CT	09DT2
API	21	21	21	21
Vitamina E TPGS 1000	419	421	427	420
HPMC E5	49	49	50	49
ácido cítrico	2,5	2,5	2,5	2,5
PVP reticulada	187	187	187	187
Microcelulosa (MCC)	125	6060	1684	0
peso del comprimido (mg)	804	6743	2372	680
volumen de los granulados utilizados para prensar un comprimido (cm <sup>3</sup> )	2,3	18,5	6,4	2,1
tiempo de disgregación según la PhEur (min)	69 ± 8	n.a.*	15 ± 2	16 ± 3
tiempo de disgregación tal como se define en la presente invención	> 60			< 5

\* no aplicable

25 Obviamente, las diferencias entre volúmenes de los granulados utilizados para prensar un comprimido de cada formulación son sustanciales. La utilización de un aglutinante adicional (MCC) da lugar a un tamaño mayor de comprimido, también esperado a la vista de los pesos de los comprimidos (tabla 2). El tamaño más pequeño de comprimido se obtuvo cuando el comprimido se produjo según la presente invención.

30 Adicionalmente, los comprimidos 09AT, 09BT y 09CT se produjeron según el documento EP 1070741, pero con un peso constante, similar al del comprimido 09DT2 (680 mg). La composición y los tiempos de disgregación de estas formulaciones se indican en la tabla 3.

**Tabla 3: composiciones (mg) de las formulaciones según el documento EP 10707041 y una de la presente invención que dan lugar a comprimidos del mismo peso**

componente	09AT	09BT	09CT	09DT2
API	21	21	21	21
Vitamina E TPGS 1000	419	421	427	420
HPMC E5	49	49	50	49
ácido cítrico	2,5	2,5	2,5	2,5
PVP-CL	112	6	19	187
MCC	75	182	168	0
peso del comprimido	680	680	680	680
<b>tiempo de disgregación según la PhEur (min)</b>	<b>43 ± 17</b>	<b>43 ± 5</b>	<b>22 ± 7</b>	<b>16 ± 3</b>

5 Teniendo en cuenta los tiempos de disgregación de las formulaciones indicadas en las tablas 2 y 3, se realizaron las siguientes observaciones:

- Los comprimidos 09DT2, producidos según la presente invención, que contienen la misma cantidad de disgregante que los comprimidos 09AT, 09BT y 09CT, presentaban tiempos de disgregación mucho más cortos.
- Otro aspecto sorprendente de las formulaciones 09DT2, producidas según la presente invención, fue una capacidad de reproducción mejorada de los tiempos de disgregación.

15 Aparte del tiempo de disgregación, determinado según la PhEur, también se determinó el comportamiento de disgregación. Éste se definió como el “tiempo necesario para transformar un comprimido en una masa blanda hinchada sin un núcleo firme”. El comportamiento de disgregación de las formulaciones 18AT y 18DT se comparó de manera directa. Estos comprimidos se eligieron debido a su tamaño casi similar. Sus composiciones, tiempos de disgregación y comportamientos de disgregación se indican en la tabla 2 (en la que los comprimidos corresponden a las formulaciones 11AT y 09DT2, respectivamente).

20 Después de sumergir los comprimidos en agua, durante 1 minuto, los comprimidos 09DT2 empezaron a disgregarse. Después de 5 minutos, los comprimidos 09DT2 se transformaron en material blando hinchado, de forma contraria a los comprimidos 11AT que aún permanecían intactos. En este punto, las formulaciones 09DT2 se consideraron como “disgregadas” según la definición proporcionada anteriormente. Después de 16 minutos, los comprimidos 09DT2 se habían disuelto totalmente, mientras que los comprimidos 11AT aún estaban intactos.

25

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Formulaci3n farmac3utica s3lida para la administraci3n oral, que comprende (1) un principio activo farmac3utico, (2) un pol3mero hidrohinchable, elegido entre las hidroxipropil metilcelulosas HPMC E5 y HPMC E6, celulosa microcristalina y polivinil pirrolidona K12, y (3) un granulado compactado previamente de polivinil pirrolidona reticulada.
- 10 2. Formulaci3n farmac3utica, seg3n la reivindicaci3n 1, en la que dicho granulado compactado previamente se produce mediante la aplicaci3n de una fuerza de compresi3n a la polivinil pirrolidona reticulada.
3. Formulaci3n farmac3utica, seg3n la reivindicaci3n 2, en la que dicha fuerza de compresi3n es provocada por un aparato elegido entre rodillos bajo fricci3n, prensas de rodillo o cubo, extrusores, prensas de matriz en anillo y prensas peletizantes.
- 15 4. Formulaci3n farmac3utica, seg3n cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que dicho principio activo farmac3utico est3 en forma de nanopart3culas.
5. Formulaci3n farmac3utica, seg3n cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende adem3s uno o m3s excipientes que aumentan la permeaci3n.
- 20 6. Formulaci3n farmac3utica, seg3n cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende adem3s un surfactante.
7. Formulaci3n farmac3utica, seg3n cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende adem3s uno o m3s excipientes que aumentan la permeaci3n y un surfactante.
- 25 8. Formulaci3n farmac3utica, seg3n la reivindicaci3n 6 o la reivindicaci3n 7, en la que dicho surfactante se elige entre dodecilsulfato de sodio y "vitamina E TPGS 1000".
9. Proceso para preparar una formulaci3n, seg3n la reivindicaci3n 1, que comprende las etapas de:
- 30 (i<sup>a</sup>) preparar una soluci3n de un pol3mero hidrohinchable, elegido entre las hidroxipropil metilcelulosas HPMC E5 y HPMC E6, celulosa microcristalina y polivinil pirrolidona K12, mediante el calentamiento de agua y, a continuaci3n, la adici3n del pol3mero hidrohinchable con agitaci3n hasta que se obtiene una suspensi3n homog3nea, que se deja enfriar,
- 35 (i<sup>b</sup>) disolver un principio activo farmac3utico y un 3cido d3bil en un surfactante mediante agitaci3n y calentamiento,
- (i<sup>c</sup>) mezclar la soluci3n resultante de la etapa (i<sup>a</sup>) con la resultante de la etapa (i<sup>b</sup>) y secar la mezcla mediante pulverizaci3n,
- 40 o,
- (i<sup>d</sup>) disolver un principio activo farmac3utico y el pol3mero hidrohinchable en un disolvente y eliminar el disolvente mediante evaporaci3n, para producir una dispersi3n amorfa,
- 45 (ii) comprimir polivinil pirrolidona reticulada en un comprimido,
- (iii) romper el comprimido grande en gr3nulos,
- 50 (iv) mezclar una fracci3n del tamizado de estos gr3nulos con el producto secado por pulverizaci3n de la etapa (i<sup>c</sup>) o la dispersi3n amorfa obtenida en la etapa (i<sup>d</sup>)
- (v) prensar un comprimido de la mezcla obtenida.