

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 643**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2000 E 00986890 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 1239831**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas mejoradas para fármacos escasamente solubles**

30 Prioridad:

23.12.1999 AU PQ485499

12.05.2000 AU PQ745000

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

20.03.2013

73 Titular/es:

MAYNE PHARMA INTERNATIONAL PTY LTD.

(100.0%)

Level 14 474 Flinders Street

Melbourne, VIC 3000, AU

72 Inventor/es:

HAYES, DAVID y

MORELLA, ANGELO, MARIO

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 398 643 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 mejoradas para fármacos escasamente solubles

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas mejoradas de fármacos que son prácticamente insolubles en medios acuosos. La presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar las composiciones. Además, la presente invención se refiere a formas de dosificación mejoradas para la administración de las composiciones.

Antecedentes de la invención

10 Los fármacos que son totalmente insolubles en agua o que son al menos escasamente solubles en agua, se suelen caracterizar por una absorción baja y una biodisponibilidad baja y presentan especiales dificultades al formular formas de dosificación para ellos. Para los propósitos de la presente memoria descriptiva, se hará referencia a estos fármacos como "prácticamente insolubles".

15 De hecho, se he informado de que la biodisponibilidad de muchos fármacos prácticamente insolubles está limitada por sus tasas de disolución y solubilidad, que se entiende que están controladas, a su vez, por el área de superficie que presentan para su disolución. Como tal, los intentos de mejorar la biodisponibilidad de estos fármacos prácticamente insolubles se han centrado con frecuencia en la disminución del tamaño de partícula.

20 Se ilustran ejemplos de intentos de mejorar la biodisponibilidad de fármacos de este tipo en las solicitudes de patente internacional PCT/EP93/02327 y PCT/EP98/01773, ambas de Janssen Pharmaceutica N.V. Estas dos solicitudes se refieren a formas de dosificación de antifúngicos de azol, tales como itraconazol y saperconazol, que se dice que son sólo muy poco solubles en agua, y ambas describen la incorporación del fármaco con polímeros solubles en agua y el posterior recubrimiento de la mezcla sobre perlas pequeñas. En el documento PCT/EP93/02327 las perlas son de 600 a 700 micrómetros de diámetro, mientras que en el documento PCT/EP98/01773 las perlas son de 250 a 355 micrómetros de diámetro.

25 Se dice que las formas de dosificación de ambas solicitudes tienen buena biodisponibilidad en una forma adecuada para administración oral y que ambas están diseñadas para su disolución en el estómago.

30 Janssen adoptó un enfoque diferente en la solicitud de patente internacional PCT/EP97/02507, de nuevo para antifúngicos de azol tales como itraconazol y saperconazol. En esta solicitud de patente, la solución propuesta para el problema de la biodisponibilidad es formar una dispersión sólida del fármaco prácticamente insoluble y un polímero soluble en agua, con proporciones de fármaco y polímero que tienen como objetivo disolver el fármaco para garantizar que se obtiene la biodisponibilidad necesaria.

35 En el artículo "Oral Absorption Improvement of Poorly Soluble Drug Using Solid Dispersion Technique" por T. Kai *et al* (Chem. Pharm. Bull. 44(3) 568-571(1996)) se informa de otro enfoque relativo a otro agente antifúngico, del que de nuevo se dice que es de solubilidad baja y que presenta escasas propiedades de absorción oral. En este artículo, se forma una dispersión sólida del fármaco con un polímero entérico y se prueban las características de disolución de la dispersión sólida en medios adecuados a pH 1,2 y pH 6,8, con vistas a determinar el estado de disolución del fármaco. El artículo comprueba que el fármaco está totalmente disuelto a pH 6,8 (sobresaturado) y, por tanto, está biodisponible, mientras que a pH 1,2 los polímeros entéricos no se habían disuelto, impidiendo la disolución del fármaco. El artículo promueve así como importante la sobresaturación (disolución total) del fármaco para garantizar una biodisponibilidad adecuada.

40 Un último intento que se debe ilustrar es el de la solicitud de patente europea 98305960.1 de Pfizer Products Inc. De nuevo, esta solicitud tiene como objetivo mejorar la biodisponibilidad de fármacos de solubilidad baja tales como inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores 5-lipooxigenasa, inhibidores de la hormona liberadora de corticotropina y antipsicóticos.

45 La solicitud de patente de Pfizer sugiere el uso de una dispersión sólida de un polímero entérico (a saber, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa [HPMCAS]) con el fármaco de solubilidad baja, de nuevo para producir una solución sobresaturada *in vivo* para garantizar una biodisponibilidad adecuada. De hecho, esta solicitud tiene como objetivo específicamente producir una solución sobresaturada del fármaco con el fin de mantener el fármaco disuelto el mayor tiempo posible tras su administración.

50 Adicionalmente en relación con fármacos prácticamente insolubles, se ha informado de que muchos de estos fármacos se formulan en formas de dosificación que se deberían administrar únicamente con alimentos. Por ejemplo, una forma de dosificación de itraconazol disponible comercialmente (Sporanox™) se prescribe únicamente para su uso con alimentos debido a los malos resultados de biodisponibilidad cuando se administra en condiciones de ayuno.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica con biodisponibilidad mejorada

para fármacos que se consideran prácticamente insolubles.

5 Sin embargo, antes de comenzar a analizar la invención, se debería apreciar que el análisis anterior de documentos, actos, materiales, dispositivos, artículos y similares se incluye en la presente memoria descriptiva exclusivamente con el fin de proporcionar un contexto para la presente invención. No se sugiere ni se representa que ninguno de estos asuntos formaran parte de la base de la técnica anterior o fueran conocimiento general común en el campo pertinente a la presente invención tal como existía en Australia o en cualquier otro lugar antes de la fecha de prioridad de cada reivindicación de la presente solicitud.

Sumario de la invención

10 La presente invención proporciona una composición farmacéutica en forma de una dispersión sólida de un fármaco antifúngico de azol y un polímero que tiene grupos funcionales ácidos, en la que la composición, *in vitro*, forma una suspensión, y en la que el fármaco es itraconazol y el polímero es ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, en la que se puede administrar la composición con alimentos o sin alimentos.

15 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica de itraconazol como fármaco prácticamente insoluble, teniendo la composición un ABC en condiciones de alimentación que es del 80 % al 125 % del ABC de la composición en condiciones de ayuno. En esta forma de la invención, la composición está en forma de una dispersión sólida del fármaco prácticamente insoluble y un polímero que tiene grupos funcionales ácidos, y la composición, *in vitro*, forma una suspensión.

20 Evidentemente, se apreciará que en todas las formas de la presente invención, y como se explicará más adelante, la composición farmacéutica puede incluir otros componentes en su interior, tales como disgregantes, diluyentes, cargas y similares.

Los diversos términos que se usarán a lo largo de la presente memoria descriptiva tienen significados que entenderá bien un experto en la técnica. No obstante, para facilitar la referencia, se definirán a continuación algunos de estos términos.

25 El término "prácticamente insoluble" como se usa en el presente documento se aplica a fármacos que, esencialmente, son totalmente insolubles en agua o que son al menos escasamente solubles en agua. Más específicamente, el término se aplica a cualquier fármaco que tenga una proporción de dosis (mg) y solubilidad acuosa (mg/ml) mayor de 100 ml, donde la solubilidad del fármaco es la de la forma neutra (por ejemplo, base libre o ácido libre) en agua no tamponada. Este significado debe incluir, pero sin limitación, fármacos que, esencialmente, no tienen solubilidad acuosa (menos de 1,0 mg/ml).

30 El término "fármaco" se entenderá en sentido amplio e indica un compuesto que tiene propiedades profilácticas y/o terapéuticas beneficiosas cuando se administra, por ejemplo, a seres humanos. Además, a lo largo de la presente memoria descriptiva se usa el término "fármaco *per se*" con fines de comparación y quiere decir el fármaco cuando está en suspensión/solución acuosa sin la adición de ningún excipiente.

35 En general, el término "una dispersión sólida" significa un sistema en estado sólido que comprende al menos dos componentes, en el que un componente se dispersa de forma más o menos uniforme en el otro componente o componentes. En particular, y con referencia a una definición ampliamente aceptada de principios de los años 70, "dispersiones sólidas" son dispersiones de uno o más principios activos en un vehículo inerte o matriz en estado sólido, preparadas mediante los procedimientos de fusión, disolvente o fusión-disolvente.

40 En general, el término "*in vivo*" significa en el organismo vivo de un vegetal o un animal, mientras que el término "*in vitro*" significa, en general, fuera del organismo y en un entorno artificial.

45 A lo largo de la presente memoria descriptiva se hará referencia a la administración de una composición farmacéutica en condiciones de alimentación o condiciones de ayuno. En la técnica se entiende bien que el comportamiento farmacocinético de algunas composiciones se ve afectado por la presencia o no de alimentos en el aparato digestivo. Otras composiciones no se ven afectadas de este modo. Por tanto, estas referencias se refieren a las circunstancias de administración aceptadas normalmente que en la técnica se denominan 'con alimentación' o 'en ayunas'.

También se hará referencia al parámetro farmacocinético ABC. Este es un parámetro ampliamente aceptado determinado a partir de la representación gráfica de curvas plasmáticas (concentración frente a tiempo) reales o teóricas, y representa el área bajo la curva (ABC) de dicha curva.

50 Descripción general de la invención

Volviendo ahora a una descripción general de la presente invención, en una forma de la invención la composición farmacéutica es tal que, tras su administración, se forma una suspensión *in vivo*. Preferentemente, la suspensión es una dispersión homogénea de partículas (que contienen el fármaco), siendo las partículas al menos de un tamaño donde, *in vitro*, difracten luz de forma que la suspensión se presente como una suspensión turbia. Así, se pueden

observar pruebas de la presencia de una solución turbia tal durante la prueba de disolución *in vitro* de la dispersión sólida de la composición de la invención.

5 En general, las partículas de la suspensión turbia *in vitro* serán partículas de un tamaño mayor de aproximadamente 1 nm, pero de menos de aproximadamente 10 micrómetros. La prueba de disolución *in vitro* de una composición farmacéutica de acuerdo con esta forma de la presente invención revela que están presentes partículas en este intervalo de tamaño cuando se prueba a un pH en el intervalo de 5,5 a 7,5. Adicionalmente, cuando se realiza un pretratamiento a pH ácido (a saber, cuando se suspenden en un medio de disolución a un pH de aproximadamente 1,2 durante un periodo de aproximadamente 20 minutos), la prueba de disolución *in vitro* de una composición farmacéutica de acuerdo con esta forma de la presente invención revela de nuevo que están presentes partículas en este intervalo de tamaño cuando se prueban posteriormente a un pH en el intervalo de 5,5 a 7,5. Se puede llevar a cabo este pretratamiento para simular condiciones *in vivo*.

15 En una forma de la presente invención, se puede preferir que una porción de las partículas estén presentes en forma de nanopartículas, tal como en el intervalo de 1 nm a 450 nm, y que una porción esté presente en forma de micropartículas (tal como en el intervalo de 0,45 micrómetros a 10 micrómetros). Se puede determinar la presencia de estas nanopartículas *in vivo* realizando pruebas para su detección *in vitro*, tal como pasando la solución turbia a través de un filtro de 450 nm y haciendo que la suspensión permanezca turbia. Preferentemente, estas nanopartículas están presentes independientemente de si se utiliza la etapa de pretratamiento ácido descrita anteriormente en el procedimiento de prueba.

20 Por lo tanto, la presente invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica de un fármaco prácticamente insoluble, en la que la composición forma una suspensión *in vitro* a un pH en el intervalo de 5,5 a 7,5, teniendo la suspensión partículas en el intervalo de tamaño de 1 nm a 10 micrómetros, con o sin un pretratamiento a pH ácido. Preferentemente, la suspensión tiene al menos una porción de sus partículas en el intervalo de tamaño de 1 nm a 450 nm *in vitro* a un pH en el intervalo de 5,5 a 7,5, de nuevo con o sin un pretratamiento a pH ácido.

25 En esta forma preferida, la composición farmacéutica puede proporcionar, por lo tanto, una absorción aceptable del fármaco prácticamente insoluble (donde la absorción aceptable se indica por la medida en que la absorción es mayor que la de la forma cristalizada del fármaco *per se*), en los intestinos donde se espera que el pH esté en el intervalo de 5,5 a 7,5.

30 En otra forma de la presente invención (como se menciona anteriormente), se puede administrar la composición farmacéutica con alimentos o sin alimentos. Esto es beneficioso, ya que muchos fármacos prácticamente insolubles no se pueden formular de una manera que permita su administración sin alimentos, en particular los que se formulan normalmente como formas de dosificación sólidas. Esto hace que la administración de estas formas de dosificación sea engorrosa y bastante inflexible para el paciente. De hecho, preferentemente, la composición farmacéutica de la presente invención es bioequivalente cuando se administra en condiciones de alimentación en comparación con la administración en condiciones de ayuno. En particular, preferentemente, el ABC para una composición administrada en condiciones de alimentación está en el intervalo del 80 al 125 % del ABC en condiciones de ayuno, cuando se considera el intervalo de confianza el 90 % para la proporción del valor con alimentación y el valor en ayunas (usando datos transformados con logaritmos naturales).

40 Se puede usar de forma beneficiosa cualquier fármaco prácticamente insoluble en la composición farmacéutica de la presente invención. A este respecto, se debería apreciar que, aunque la memoria descriptiva enumerará aquí diversos fármacos que normalmente se consideran prácticamente insolubles, muchos fármacos (se consideren prácticamente insolubles o no) tendrán versiones (formas cristalinas, polimorfos, etc.) que son, de hecho, prácticamente insolubles. Asimismo, se debe apreciar que los fármacos desarrollados en el futuro que también se consideren prácticamente insolubles, se han de incluir también en el alcance de la presente invención.

45 Aunque los inventores han establecido los beneficios específicos de la composición farmacéutica de la presente invención para fármacos antifúngicos de azol, tales como itraconazol y saperconazol, dispondrán de beneficios similares otras clases de fármacos, tales como antihipertensores, inmunodepresores, antiinflamatorios, diuréticos, antiepilépticos, fármacos que hacen disminuir el colesterol, hormonas, hipoglucémicos, fármacos antivíricos, descongestivos nasales, antibióticos, antiartríticos, analgésicos, fármacos antineoplásicos, antiparasíticos, proteínas, péptidos, estimulantes del SNC, depresores del SNC, inhibidores de la 5HT, antiesquizofrénicos, fármacos contra la enfermedad de Alzheimer, antipsoriáticos, esteroides, oligonucleótidos, fármacos antiulcerosos, inhibidores de la bomba de protones, antiasmáticos, trombolíticos y vitaminas.

El polímero útil para formar la dispersión sólida de la composición farmacéutica de la presente invención es ftalato de hidroxipropil metilcelulosa.

55 El polímero es un ftalato de hidroxipropil metilcelulosa tal como el disponible de Shin-Etsu Chemical Industry Co Ltd como HP-50, HP-55 o HP-55S.

En relación con las cantidades de fármaco y el polímero de la dispersión sólida, la proporción de fármaco y polímero puede estar en el intervalo de 3:1 a 1:20. No obstante, se prefieren proporciones en el intervalo más estrecho de 3:1 a 1:5. Un intervalo más preferido aún es de 1:1 a 1:3, siendo la proporción más preferida de aproximadamente 1:1,5

(o 2:3).

Preferentemente, la dispersión sólida de la composición de la presente invención se forma mediante técnicas de secado por pulverización, aunque se entenderá que un experto en la técnica puede formar dispersiones sólidas adecuadas utilizando otras técnicas convencionales, tales como comolienda, extrusión de masa fundida, liofilización, evaporación rotatoria o cualquier procedimiento de eliminación de disolvente.

En la técnica de secado por pulverización preferida, se forma la dispersión sólida dispersando o disolviendo el fármaco y el polímero en un disolvente adecuado y, posteriormente, secando por pulverización para formar la dispersión sólida en forma de polvo. Los disolventes o medios de dispersión adecuados incluyen cloruro de metileno, cloroformo, etanol, metanol, propan-2-ol, etilacetato, acetona, agua o mezclas de los mismos.

Después, se pueden mezclar otros excipientes con el polvo (con o sin trituración o molienda) para formar una composición adecuada para su uso en formas de dosificación tales como comprimidos y cápsulas.

Por lo tanto, la presente invención también proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de itraconazol como fármaco prácticamente insoluble, incluyendo el procedimiento dispersar en un disolvente el fármaco y un polímero que tiene grupos funcionales ácidos, y secar por pulverización la dispersión para formar una dispersión sólida.

La presente invención puede proporcionar, por tanto, un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de un fármaco prácticamente insoluble, donde el procedimiento incluye las etapas de:

(a) añadir un polímero que tiene grupos funcionales ácidos a un disolvente para formar una dispersión;

(b) añadir el fármaco a la dispersión para formar una suspensión o solución; y

(c) secar por pulverización la suspensión o solución para formar la composición farmacéutica en forma de dispersión sólida.

La composición de la presente invención se puede formular en formas de dosificación farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición. Aunque se contemplan formas de dosificación farmacéuticas para administración oral, tales como comprimidos y cápsulas, también se pueden usar la composición de la presente invención para preparar otras formas de dosificación farmacéuticas, tales como para administración rectal, vaginal, ocular o bucal, o similares. También se debería apreciar que se pueden recubrir las dispersiones sólidas de la composición de la invención por pulverización (o similar) sobre núcleos para producir partículas adecuadas para su uso en cualquiera de estas formas de dosificación.

También se apreciará que varias de estas formas de dosificación pueden incluir una variedad de excipientes tradicionales tales como disgregantes, diluyentes, cargas, lubricantes, deslizantes, colorantes y aromas.

Por ejemplo, pueden ser disgregantes adecuados los que tienen un coeficiente de expansión grande y los ejemplos pueden incluir polímeros reticulados tales como crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada), croscarmelosa (carboximetilcelulosa de sodio reticulada) y glicolato sódico de almidón.

Asimismo, se apreciará que puede ser ventajoso añadir a una forma de dosificación una sustancia inerte tal como un diluyente o una carga. Se pueden usar una variedad de materiales como diluyentes o cargas y los ejemplos pueden ser sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón, celulosa microcristalina y otros conocidos en la técnica, y mezclas de los mismos.

Se pueden emplear lubricantes y deslizantes en la fabricación de determinadas formas de dosificación y se usarán de forma habitual en la producción de comprimidos. Son ejemplos de lubricantes y deslizantes aceites vegetales hidrogenados, estearato de magnesio, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio, sílice coloidal, talco, mezclas de los mismos y otros conocidos en la técnica. Un lubricante preferido es el estearato de magnesio, o mezclas de estearato de magnesio con sílice coloidal.

También se pueden añadir agentes colorantes y pigmentos a formas de dosificación de acuerdo con la presente invención y los agente colorantes y pigmentos adecuados pueden incluir dióxido de titanio y tintes adecuados para alimentos.

Se pueden escoger aromas de entre aceites aromáticos sintéticos y aromas saborizantes o aceites naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutos, etc. y combinaciones de los mismos. Estos pueden incluir aceite de canela, aceite de gaulteria, aceites de menta, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, aceite de romero. También son útiles como aromas la vainilla, el aceite de cítricos, incluidos limón, naranja, uva, lima y pomelo, y esencias de frutos que incluyen manzana, plátano, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque, etc.

Con referencia al comportamiento farmacocinético de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención, se apreciará que los parámetros usados comúnmente en la técnica para describir el comportamiento *in vivo* de una formulación (o la biodisponibilidad) son $C_{m\acute{a}x}$ (la concentración máxima de activo en sangre) y, como se

menciona anteriormente, el ABC (área bajo la curva, una medida de la cantidad total de fármaco absorbido por el paciente). Estos son también los parámetros usados por las agencias reguladoras en todo el mundo para evaluar la bioequivalencia de diferentes formulaciones. Por ejemplo, para que se consideren bioequivalentes, el intervalo de confianza del 90 % para la proporción del producto de prueba y el de referencia (usando datos transformados con logaritmos naturales) para $C_{máx}$ y ABC está en el intervalo del 80 al 125 %.

Utilizando composiciones de acuerdo con la presente invención, se ha descubierto que fármacos que anteriormente se consideraba que presentaban problemas de biodisponibilidad se pueden presentar en formas de dosificación con mejor biodisponibilidad. Por ejemplo, y como se describirá con más detalle a continuación con respecto a dos ejemplos, cuando el fármaco es itraconazol las composiciones de la invención han producido formulaciones que no se consideran bioequivalentes a, pero que tienen al menos dos veces la biodisponibilidad de, un producto de itraconazol disponible comercialmente (Sporanox™). Adicionalmente, y de nuevo en comparación con Sporanox™, las composiciones de la invención han producido formulaciones que tienen un efecto disminuido con alimentos y, por tanto, no se deben administrar con alimentos (al contrario que Sporanox™).

Además, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica en forma de una dispersión sólida de un polímero con grupos funcionales ácidos (preferentemente un ácido policarboxílico tal como ftalato de hidroxipropil metilcelulosa) y un fármaco antifúngico de azol (tal como itraconazol), en la que, *in vitro*, la composición forma una suspensión. Preferentemente, tras su administración, la composición forma una suspensión a un pH en el intervalo de 4,0 a 8,0, pero más preferentemente en el intervalo de 5,5 a 7,5, y puede proporcionar una absorción aceptable en los intestinos.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica en forma de una dispersión sólida de un ftalato de hidroxipropil metilcelulosa y un fármaco prácticamente insoluble, en la que la composición forma una suspensión *in vitro* en el intervalo de pH de 4,0 a 8,0 (preferentemente de 5,5 a 7,5) y, preferentemente, proporciona una absorción aceptable en los intestinos.

Finalmente, en una forma preferida, la presente invención es una composición farmacéutica en forma de una dispersión sólida de itraconazol que proporciona una $C_{máx}$ media de al menos 100 ng/ml cuando se da una dosis de 100 mg de itraconazol en el estado de ayuno. Una forma más preferida es una formulación de este tipo de itraconazol que proporciona una $C_{máx}$ media de 150 a 250 ng/ml, cuando se da una dosis de 100 mg de itraconazol en el estado de ayuno.

Otra forma de la presente invención es una composición farmacéutica en forma de dispersión sólida de itraconazol que proporciona un ABC media de al menos 800 ng·h/ml cuando se da una dosis de 100 mg de itraconazol en el estado de ayuno. Una forma más preferida es esta dispersión sólida de itraconazol que proporciona un ABC media de 1300 a 2300 ng·h/ml, cuando se da una dosis de 100 mg de itraconazol en el estado de ayuno.

Para formulaciones de acuerdo con la presente invención que contienen fármacos distintos del itraconazol se prefiere que se mejore la biodisponibilidad del fármaco en comparación con el fármaco *per se* en al menos el 50 % y, más preferentemente, el 100 %, en términos de ABC.

Descripción de las realizaciones preferidas

A continuación se hará referencia a ejemplos que representan los principios generales anteriores de la presente invención. No obstante, se debe entender que las siguiente descripción no ha de limitar el carácter general de la descripción anterior.

40 Ejemplo 1

Para producir la dispersión sólida, se preparó una solución dispersando HP-50 (60 g) en cloruro de metileno (1200 g) y añadiendo después itraconazol (40 g) y agitando para formar una solución marrón pálido. Después se secó por pulverización esta solución para formar un polvo.

Después, se mezcló una porción (38,96 g) de este polvo secado por pulverización con glicolato sódico de almidón (14,87 g) y dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200) (0,75 g) en un mortero con una mano de mortero durante 5 minutos. Se añadió estearato de magnesio (1,11 g) a la mezcla del mortero y la mezcla de se mezcló en un tambor hasta que fue uniforme.

Después, se llenaron con esta mezcla en polvo cápsulas de gelatina de tamaño 0 a mano. Cada cápsula se llenó con de 364 a 378 mg de polvo, que contenía, nominalmente, de 98 a 102 mg de itraconazol.

Estas cápsulas se probaron en un baño de disolución de tipo II de la FEU estándar (procedimiento de paletas). Se pesó una cápsula con alambre de acero inoxidable y después se dejó caer en 900 ml de medio de disolución que consistía en solución de tampón fosfato 0,05 M ajustada a pH 6,0. Se extrajeron muestras de este medio a intervalos de tiempo apropiados a través de un filtro de 10 micrómetros y se sometió a ensayo el contenido de itraconazol en la muestra usando un procedimiento de HPLC. Tanto el medio en el baño de disolución como las muestras filtradas extraídas tenían un aspecto turbio. Esta prueba también se realizó usando 900 ml de medio ácido de ácido

ES 2 398 643 T3

clorhídrico (pH 1,2, HCl 0,06 M). En este caso, tanto el medio como las muestras eran transparentes.

En la tabla siguiente se presenta la cantidad medida de itraconazol presente en las muestras, como porcentaje de la cantidad total posible, tras varias veces en la prueba descrita anteriormente. Para su comparación, también se recogen en la tabla los resultados de las mismas pruebas realizadas en una cápsula de itraconazol comercializada (Sporanox™). El Sporanox™ produjo soluciones transparentes en ambos medios.

5

| Medio a pH 1,2, paletas a 75 rpm | | | Medio a pH 6,0, paletas a 100 rpm | | |
|----------------------------------|--------------------|---------------------|-----------------------------------|--------------------|---------------------|
| Tiempo (min) | Sporanox™ 98P0800E | Ejemplo de prueba 1 | Tiempo (min) | Sporanox™ 98P0800E | Ejemplo de prueba 1 |
| 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 1,9 | 4 | 5 | 1,1 | 4 |
| 10 | 5,2 | 6,4 | 10 | 1,2 | 20,2 |
| 30 | 42,3 | 9,9 | 30 | 2,2 | 58,5 |
| 45 | 56,1 | 11,6 | 45 | 2,8 | 69,7 |
| 60 | 64 | 13 | 60 | 3,2 | 76,4 |
| 120 | 76,2 | 16,6 | 120 | 3,7 | 77,6 |
| 180 | | 18,8 | 180 | | 82,3 |
| 240 | | 21,1 | 240 | | 81,1 |

Ejemplo 2

Para producir la dispersión sólida, se preparó una solución dispersando HP-50 (420 g) en cloruro de metileno (8400 g) y añadiendo después itraconazol (280 g) y agitando para formar una solución marrón pálido. Después se secó por pulverización esta solución para formar un polvo.

10

Después, se mezcló una porción (292 g) de este polvo secado por pulverización con glicolato sódico de almidón (93,6 g) y dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200) (5,6 g) en un mezclador de Collette a alta velocidad durante 5 minutos. Se añadió estearato de magnesio (8,8 g) a la mezcla del mezclador de Collette y la mezcla se mezcló en un tambor hasta que fue uniforme.

15

Después, se llenaron con esta mezcla en polvo cápsulas de gelatina de tamaño 0 a mano. Cada cápsula se llenó con de 345 a 359 mg de polvo, que contenía, nominalmente, de 98 a 102 mg de itraconazol.

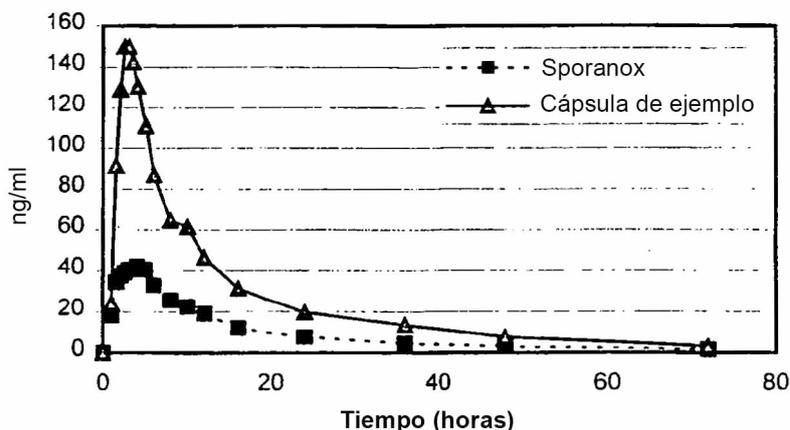
Estas cápsulas de prueba se utilizaron en un estudio farmacocinético. A 8 voluntarios de sexo masculino se les administró una cápsula de 100 mg después de un ayuno de una noche (10 horas). Las cápsulas se administraron con 240 ml de agua. A intervalos de tiempo apropiados se tomaron muestras de sangre de los sujetos y se determinó la concentración de itraconazol en plasma. El estudio se realizó de manera cruzada de dos vías aleatorizada, recibiendo los sujetos 100 mg de itraconazol como cápsula comercializada (Sporanox™) o como la formulación de prueba descrita en el ejemplo 2 anteriormente. La dosis alternativa se tomó después de un periodo de lavado de 2 semanas.

20

Una representación gráfica de la concentraciones séricas medias medidas es como sigue:

25

Concentraciones plasmáticas medias de itraconazol: CM 4799



Se analizaron los datos y se obtuvieron los siguientes parámetros farmacocinéticos estándar medios.

5

| Parámetro | Cápsula de ejemplo | Cápsula de Sporanox™ (Lote 98P0800E) | Proporción |
|------------------------------------|--------------------|---|------------|
| C_{máx} (ng/ml) | 182,6 | 56,0 | 326 % |
| T_{máx} (h) | 2,94 | 3,44 | 85,5 % |
| ABC (ng·h/ml) | 1776 | 622 | 285 % |
| ABC_{inf} (ng·h/ml) | 1875 | 664 | 282 % |

A partir de estos resultados se puede observar que se obtienen concentraciones de itraconazol en plasma significativamente más altas a partir de la formulación descrita en el ejemplo que de la forma de cápsula comercializada en estas condiciones.

10 De hecho, se esperaba que la formulación de itraconazol de la presente invención tuviera un T_{máx} (tiempo hasta la concentración sanguínea máxima de activo) más tardío que el Sporanox™, debido al uso de un polímero entérico, que no se debería haber solubilizado hasta haber pasado a través del estómago. Esto es en comparación con los polímeros solubles en agua usados en el Sporanox™ que se solubilizarían en el estómago.

15 Sin embargo, se puede observar a partir de los datos anteriores que el T_{máx} de la formulación de la presente invención es al menos similar al T_{máx} del Sporanox™, si no más corto que él. Junto con la C_{máx} enormemente aumentada, este resultado fue sorprendente.

Ejemplo 3

También se utilizaron cápsulas de prueba del ejemplo 2 que contenían 100 mg de itraconazol en un estudio farmacocinético en condiciones de alimentación, principalmente para su comparación con los resultados farmacocinéticos del ejemplo 2 para determinar si había algún efecto de los alimentos.

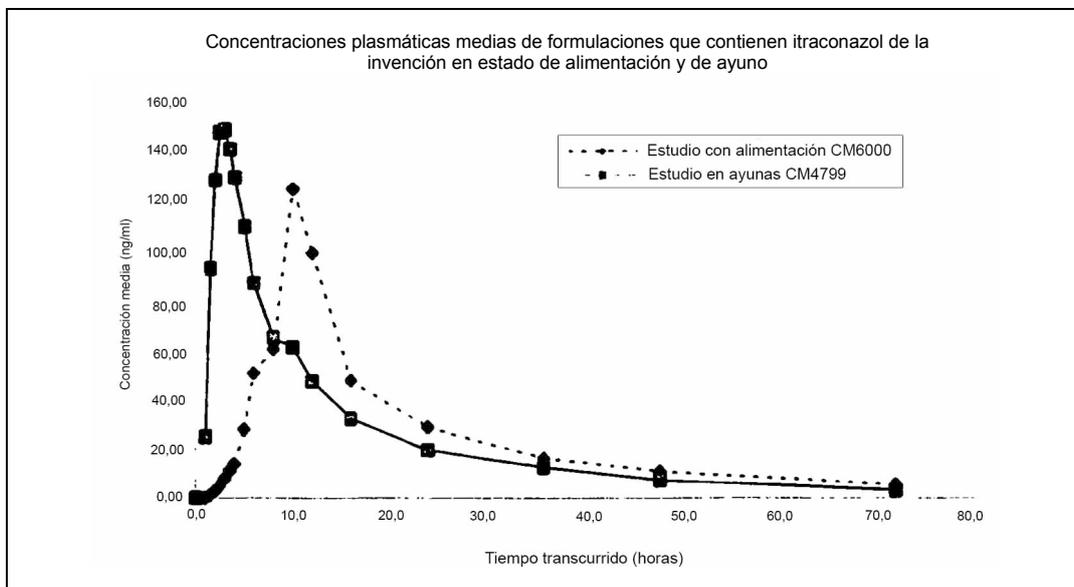
20 El estudio se realizó de nuevo como un estudio cruzado de dosis única en 8 sujetos adultos de sexo masculino sanos, pero en condiciones de alimentación. Los sujetos comenzaron a comer un desayuno estándar con alto contenido en grasas 20 minutos antes de la administración de la dosis, habiendo ayunado durante al menos 10 horas antes de eso.

25 Se usó de nuevo un periodo de lavado de dos semanas entre la administración de la dosis para cada uno de los dos tratamientos y, de nuevo, el producto comparativo fueron dos cápsulas de 100 mg de itraconazol comercializadas como Sporanox™.

A intervalos de tiempo apropiados se tomaron muestras de sangre de los sujetos y se determinó la concentración de itraconazol en plasma.

Una representación gráfica de las concentraciones sanguíneas medias del estudio en ayunas del ejemplo 2 (estudio en ayunas CM4799) y el estudio con alimentación del ejemplo 3 (estudio con alimentación CM6000) es como sigue:

5



Se analizaron los datos del estudio con alimentación del ejemplo 3 y se obtuvieron los siguientes parámetros farmacocinéticos estándar medios:

| Parámetro | Cápsula del ejemplo 3 (con alimentación) | Cápsula del ejemplo 3 (en ayunas) |
|------------------------------------|--|-----------------------------------|
| C_{máx} (ng/ml) | 148,20 | 182,6 |
| T_{máx} (h) | 10,25 | 2,94 |
| ABC (ng·h/ml) | 1806 | 1776 |
| ABC_{inf} (ng·h/ml) | 1997 | 1875 |

- 10 A partir de estos resultados se puede observar que la formulación de ejemplo produce curvas plasmáticas consideradas bioequivalentes en términos de ABC en condiciones de ayuno y de alimentación, debido a que el ABC en condiciones de alimentación es de aproximadamente el 102 % del ABC en condiciones de ayuno, lo que está dentro del intervalo del 80 al 120 %. Esto indica que la cantidad total de fármaco absorbido en el tiempo es esencialmente equivalente en condiciones de alimentación y de ayuno.
- 15 Finalmente, se apreciará que pueden existir muchas otras variaciones y modificaciones de las composiciones descritas en el presente documento que también están dentro del alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en forma de una dispersión sólida de un fármaco antifúngico de azol y un polímero que tiene grupos funcionales ácidos, en la que la composición, *in vitro*, forma una suspensión, y en la que el fármaco es itraconazol y el polímero es ftalato de hidroxipropil metilcelulosa.
- 5 2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las partículas de la suspensión difractan luz de forma que la suspensión se presenta como una suspensión turbia, y en la que las partículas de la suspensión son de un tamaño de menos de 10 micrómetros pero mayores de 1 nm.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que una porción de las partículas está en forma de micropartículas y una porción de las partículas está en forma de nanopartículas.
- 10 4. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que al menos una porción de las partículas de la suspensión son de un tamaño de menos de 450 nm pero mayores de 1 nm, de forma que, después de pasar la suspensión a través de un filtro de 450 nm, la suspensión permanece turbia.
5. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que está presente la suspensión durante la prueba de disolución *in vitro* a un pH en el intervalo de desde pH 4,0 hasta pH 8,0.
- 15 6. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que está presente la suspensión durante la prueba de disolución *in vitro* a un pH en el intervalo de desde pH 5,5 hasta pH 7,5.
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en la que la prueba de disolución *in vitro* incluye una etapa de pretratamiento ácido.
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la que la etapa de pretratamiento ácido es la suspensión en un medio de disolución a un pH de aproximadamente 1,2 durante un periodo de aproximadamente 20 minutos.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que, *in vivo*, la composición proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ media de al menos 100 ng/ml, después de la administración de una dosis de 100 mg del fármaco antifúngico de azol en el estado de ayuno.
- 25 10. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que, *in vivo*, la composición proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ media de al menos 150 a 250 ng/ml, después de la administración de una dosis de 100 mg del fármaco antifúngico de azol en el estado de ayuno.
11. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la composición proporciona un ABC media de al menos 800 ng·h/ml, después de la administración de una dosis de 100 mg del fármaco antifúngico de azol en el estado de ayuno.
- 30 12. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la composición proporciona un ABC media de 1300 a 2300 ng·h/ml, después de la administración de una dosis de 100 mg del fármaco antifúngico de azol en el estado de ayuno.
13. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que la proporción de fármaco y polímero está en el intervalo de desde 3:1 hasta 1:20.
- 35 14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la proporción de fármaco y polímero está en el intervalo de desde 1:1 hasta 1:3.
15. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que la dispersión sólida se forma mediante técnicas de secado por pulverización.
- 40 16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en la que se dispersa el polímero en el interior de un disolvente antes de la dispersión del fármaco, en la que el disolvente es uno o más del grupo que comprende cloruro de metileno, cloroformo, etanol, metanol, propan-2-ol, etilacetato, acetona y agua.
17. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en la que la biodisponibilidad del fármaco en la composición farmacéutica es al menos dos veces la biodisponibilidad del fármaco *per se*.
- 45 18. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la que la composición farmacéutica tiene un ABC en condiciones de alimentación que es del 80 al 125 % del ABC de la composición en condiciones de ayuno.
19. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en la que la composición tiene un efecto con alimentos reducido en comparación con el fármaco *per se*.
- 50

20. Una forma de dosificación farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.
21. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20 que incluye uno o más excipientes seleccionados del grupo que consiste en disgregantes, diluyentes, cargas, lubricantes, deslizantes, colorantes y aromas.
22. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 20 o la reivindicación 21, en la que la forma de dosificación farmacéutica es una cápsula o un comprimido.
23. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, incluyendo el procedimiento las etapas de:
- 10 (a) añadir ftalato de hidroxipropil metilcelulosa a un disolvente para formar una dispersión;
- (b) añadir itraconazol a la dispersión para formar una solución; y
- (c) secar por pulverización la solución para formar la composición farmacéutica en forma de dispersión sólida.
24. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23, en el que el disolvente es cloruro de metileno.
25. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23 o la reivindicación 24, en el que la dispersión sólida se mezcla posteriormente con uno o más excipientes para producir un polvo para su uso en una forma de dosificación farmacéutica.
- 15 26. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 25, en el que el mezclado se produce con molienda.
27. Una composición farmacéutica producida de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 23.