

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 434**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/26 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2006 E 06802215 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 1926476**

54 Título: **Dispersiones sólidas amorfas de 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida**

30 Prioridad:

29.08.2005 US 712150 P

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

19.07.2013

73 Titular/es:

**SANOFI-AVENTIS U.S. LLC (100.0%)
55 CORPORATE DRIVE
BRIDGEWATER, NJ 08807, US**

72 Inventor/es:

**JACOBS, IRWIN C.;
HIGGINS, JOHN D.;
GUILLLOT, MICAEL;
FRANSON, NANCY M.;
ROCCO, WILLIAM L. y
ABU-IZZA, KHAWLA ABDULLAH**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 414 434 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).

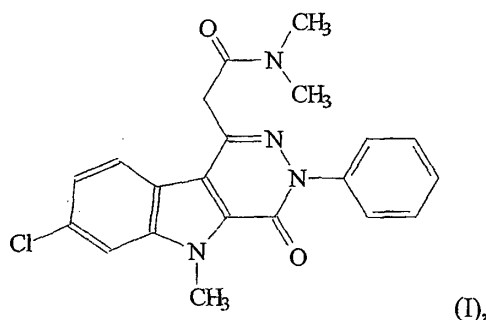
DESCRIPCIÓN

Dispersiones sólidas amorfas de 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida

La presente invención se refiere a dispersiones sólidas amorfas de 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida, un agente farmacológico que posee un alta afinidad por los receptores de benzodiazepina de tipo periférico.

Esta invención también se refiere a procesos para la preparación de estas dispersiones sólidas amorfas, a composiciones farmacéuticas que incluyen estas dispersiones, y a métodos para su uso para la prevención y el tratamiento de enfermedades relacionadas con receptores de benzodiazepina de tipo periférico.

Antecedentes de la invención



La 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida, que tiene la estructura de fórmula (I):

posee una alta afinidad por los receptores de benzodiazepina de tipo periférico. La preparación, propiedades físicas y propiedades farmacológicas beneficiosas de la 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida se describen, por ejemplo, en la patente de EEUU n.º 6.262.045 y, en particular, la patente de EEUU n.º 6.395.729.

El documento WO 2005/034999 A2 describe formas de dosificación oral que comprenden 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida y un poloxámero.

La solubilidad limitada de la 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida cristalina, preparada según el ejemplo 1 de la patente de EEUU n.º 6.395.729, en disoluciones acuosas y disolventes de formulaciones no acuosas presenta dificultades para la administración y la conservación de las formulaciones que contienen este compuesto. Los estudios preliminares realizados con formulaciones convencionales utilizando este sólido cristalino (como las formulaciones preparadas mediante procesos de granulación en húmedo o de mezcla en seco utilizando excipientes convencionales muy conocidos por los expertos en la técnica) han conducido a una absorción limitada del fármaco.

Los intentos para mejorar la solubilidad de la sustancia fármaco pura, tales como mediante la preparación y utilización de formas amorfas de 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida, han producido una sustancia fármaco con limitada estabilidad física. Por ejemplo, esta sustancia fármaco cristalizó con el tiempo.

Ahora se ha descubierto que ciertos polímeros son útiles para preparar dispersiones de 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida sólida amorfa que tienen significativas mejoras en la solubilidad frente a formulaciones convencionales, y también poseen significativas mejoras en la estabilidad física frente a la sustancia fármaco amorfa por sí sola. Se sabe que las dispersiones sólidas amorfas en polímeros de fármacos poco solubles mejoran, en general, la solubilidad de productos fármaco. Sin embargo, estas dispersiones, en general, son inestables a lo largo del tiempo. Las dispersiones amorfas de fármacos en polímeros tienden a convertirse en formas cristalinas con el tiempo, lo cual puede conducir a una dosificación inapropiada debido a diferencias en la biodisponibilidad y la solubilidad del material fármaco cristalino comparado con el material fármaco amorfo. Un experto en la técnica no puede predecir qué polímeros, si es que existen, serán útiles para preparar dispersiones amorfas estables para un producto fármaco concreto. La presente invención, sin embargo, proporciona estas dispersiones amorfas estables con mejor solubilidad.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona dispersiones sólidas que comprenden 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida sustancialmente amorfa y un polímero estabilizante seleccionado del grupo que consiste en ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato acetato de celulosa, succinato acetato de

hidroxipropilmetilcelulosa, y un polimetacrilato, en las que sustancialmente amorfa significa que al menos 80% de la sustancia fármaco en la dispersión está en una forma amorfa.

La presente invención también proporciona procesos para preparar y composiciones que comprenden las dispersiones sólidas amorfas de la presente invención, y a métodos para su uso.

5 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un difractograma de polvo de rayos X de una dispersión sólida amorfa de 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida en ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa bajo condiciones estresantes y no estresantes.

10 La figura 2 es un difractograma de polvo de rayos X de una dispersión sólida amorfa de 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida en acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa bajo condiciones estresantes y no estresantes.

La figura 3 es un difractograma de polvo de rayos X de una dispersión sólida amorfa de 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida en acetato ftalato de celulosa bajo condiciones estresantes y no estresantes.

15 La figura 4 es un difractograma de polvo de rayos X de una dispersión sólida amorfa de 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida en polimetacrilato polimérico, EUDRAGIT® L 100, bajo condiciones estresantes y no estresantes.

20 La figura 5 es un difractograma de polvo de rayos X de una dispersión sólida amorfa de 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida en hidroxipropilcelulosa bajo condiciones estresantes y no estresantes.

La figura 6 es un difractograma de polvo de rayos X de una dispersión sólida amorfa de 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-1,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida en polivinilpirrolidona bajo condiciones estresantes y no estresantes.

25 La figura 7 es un difractograma de polvo de rayos X de una dispersión sólida amorfa de 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida en polivinilpirrolidina más ácido cítrico al 10% bajo condiciones estresantes y no estresantes.

La figura 8 es un difractograma de polvo de rayos X de una dispersión sólida amorfa de 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida en copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo bajo condiciones estresantes y no estresantes.

30 La figura 9 es un difractograma de polvo de rayos X de una dispersión sólida amorfa de 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida en ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.

La figura 10 muestra los resultados del ensayo de disolución que muestra la velocidad de solubilidad/disolución de dispersiones sólidas amorfas de la invención, de dispersiones sólidas amorfas comparativas, y de la sustancia fármaco cristalina pura en laurilsulfato de sodio al 0,25% acuoso/tampón fosfato 0,01 M pH 7.

35 La figura 11 muestra los resultados del ensayo de disolución que compara la velocidad de solubilidad/disolución de una dispersión sólida amorfa de 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida en ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa de la presente invención y sustancia fármaco cristalina pura en laurilsulfato de sodio al 0,25% acuoso/tampón fosfato 0,01 M pH 7.

Descripción detallada de la invención

40 Definiciones y Abreviaturas

Tal como se utilizaron anteriormente y se utilizan a lo largo de la descripción de la invención, se entenderá que las siguientes abreviaturas, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

	CAP	ftalato acetato de celulosa
	CA	ácido cítrico
45	DCM	diclorometano
	EtOH	etanol
	HPC	hidroxipropilcelulosa

HPMCAS acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa

HPMCP ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa

PVP polivinilpirrolidona

5 Tal como se utilizaron anteriormente y se utilizan a lo largo de la descripción de la invención, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

La expresión "sustancia fármaco", tal como se utiliza en la presente, se refiere a 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida.

10 En general, la expresión "dispersión sólida" se refiere a un sistema en estado sólido que comprende al menos dos componentes, en el que un componente se dispersa a través del otro componente o componentes. La expresión "dispersión sólida amorfa", tal como se utiliza en la presente, se refiere a dispersiones sólidas estables que comprenden la sustancia fármaco amorfa y un polímero estabilizante. Una "sustancia fármaco amorfa" significa que la dispersión sólida amorfa que contiene la sustancia fármaco en una forma en estado sustancialmente sólido amorfo, que constituye al menos 80% de la sustancia fármaco en la dispersión, se encuentra en forma amorfa. Más preferiblemente, al menos 90%, y lo más preferible al menos 95% de la sustancia fármaco en la dispersión se encuentra en forma amorfa.

15 Un sólido que está en una forma en estado sólido "amorfo" significa que está en un estado no cristalino. Los sólidos amorfos en general poseen una disposición molecular de corto alcance de tipo cristalino, pero no la compactación molecular de orden de largo alcance encontrada en los sólidos cristalinos. La forma en estado sólido de un sólido, como la sustancia fármaco en la dispersión amorfa, puede determinarse mediante microscopía de luz polarizada, difracción de polvo de rayos X (XPRD), calorimetría de barrido diferencial (DSC), u otras técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica.

20 La cantidad de sustancia fármaco en las dispersiones amorfas de la presente invención varía de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 30% en peso con relación al polímero estabilizante. En una realización preferida, la cantidad de sustancia fármaco varía de aproximadamente 1% a aproximadamente 25%, más preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% en peso con relación al polímero estabilizante.

25 La expresión "polímero estabilizante", tal como se utiliza en la presente, incluyendo las reivindicaciones, se refiere a cualquier ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (también conocido como HPMCP y/o ftalato de hipromelosa), acetato ftalato de celulosa (también conocido como CAP), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (también conocido como HPMCAS) y polimetacrilatos poliméricos, como EUDRAGIT® L 100. También se entiende que la expresión significa mezclas de cualquiera de dos o más de los polímeros mencionados anteriormente. Los polímeros de la invención preferidos incluyen ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, y polimetacrilato polimérico.

30 En las dispersiones amorfas particularmente preferidas de la presente invención, la sustancia fármaco está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% en peso con relación al polímero estabilizante, y el polímero estabilizante es ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.

35 Las dispersiones sólidas amorfas se preparan preferiblemente disolviendo la sustancia fármaco y el polímero estabilizante en un disolvente adecuado para formar una disolución de alimentación, y después secando por pulverización la disolución de alimentación para formar la dispersión sólida amorfa como un polvo. Un "disolvente adecuado", tal como se utiliza en la presente, es un disolvente o mezcla de disolventes en el que la sustancia fármaco y el polímero tienen la solubilidad adecuada, por ejemplo, una solubilidad mayor que aproximadamente 1 mg/ml. Se prefiere una mezcla de disolventes si la sustancia fármaco y el polímero estabilizante requieren diferentes disolventes para obtener la solubilidad deseada. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen diclorometano, cloroformo, etanol, metanol, 2-propanol, acetato de etilo, acetona, agua o sus mezclas. Un disolvente preferido es una mezcla de diclorometano y etanol.

40 El secado por pulverización es un proceso muy conocido por los expertos en la técnica para preparar dispersiones sólidas. En un proceso de secado por pulverización preferido de la presente invención, la dispersión amorfa se forma dispersando o disolviendo la sustancia fármaco y el polímero estabilizante en un disolvente adecuado para formar una disolución de alimentación, bombeando la disolución de alimentación a través de un atomizador hacia una cámara de secado, y retirando el disolvente para formar el polvo de la dispersión sólida amorfa en la cámara de secado. Una cámara de secado utiliza gases calientes, tales como aire forzado, nitrógeno, aire enriquecido con nitrógeno, o argón, para secar las partículas. La disolución de alimentación puede atomizarse mediante medios convencionales muy conocidos en la técnica, tales como boquillas de sonicación de dos fluidos y boquillas de no sonicación de dos fluidos.

45 Aunque las dispersiones amorfas de la presente invención se preparan preferiblemente utilizando técnicas de secado por pulverización convencionales, se entenderá que pueden formarse dispersiones sólidas amorfas apropiadas utilizando otras técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, tales como extrusión

en estado fundido, liofilización, evaporación rotatoria, secado mediante tambor u otro proceso de eliminación del disolvente.

En otro aspecto de la invención, los excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en la técnica en general se combinan con el polvo de la dispersión sólida amorfa aislado para formar una composición farmacéutica. Estos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir una o más cargas; diluyentes, por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol, almidón pregelatinizado y similares; disgregantes, por ejemplo, almidón glicolato de sodio, crospovidona, croscarmelosa sodio y similares; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, estearilfumarato de sodio y similares; edulcorantes, por ejemplo, sacarosa, sacarina y similares; agentes aromatizantes, por ejemplo, menta, salicilato de metilo, aroma de naranja y similares; colorantes; conservantes; tampones; y/u otros excipientes dependiendo de la forma de dosificación utilizada.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen preferiblemente una cantidad terapéuticamente eficaz de la sustancia fármaco. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utiliza en la presente, se refiere a una cantidad de la sustancia fármaco presente en la dispersión amorfa o composición farmacéutica que se está administrando que es suficiente para evitar el desarrollo o aliviar hasta cierto grado uno o más síntomas de la enfermedad que se está tratando. De forma similar, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica se refiere a una cantidad de dicha composición que es suficiente para evitar el desarrollo o aliviar hasta cierto grado uno o más síntomas de la enfermedad que está tratando. Para determinar la cantidad eficaz o dosis, el médico encargado considera una serie de factores que incluyen, pero no se limitan a la especie de mamífero; su tamaño, edad y salud general; la enfermedad específica implicada; el grado de compromiso o gravedad de la enfermedad; la respuesta del paciente individual; la dispersión concreta que se está administrando; la vía de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran en general por vía oral a los pacientes que incluyen, pero no se limitan a mamíferos, por ejemplo, seres humanos, en forma, por ejemplo, de una cápsula de gelatina dura o blanda, un comprimido, un comprimido oblongo, píldoras, gránulos o una suspensión.

En otra realización, la presente invención se refiere a formas de dosificación que comprenden las composiciones farmacéuticas descritas en la presente. Las formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a las seleccionadas del grupo que consiste en píldoras, cápsulas duras o blandas, comprimidos oblongos, comprimidos, gránulos y suspensiones. Cada dosificación debe contener la cantidad de sustancia fármaco calculada para producir el efecto terapéutico deseado. De forma típica, las composiciones farmacéuticas se administrarán en unidades de dosificación que contienen de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 2000 mg de la sustancia fármaco en peso de la composición, prefiriéndose un intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg.

Los expertos en la técnica también apreciarán que las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse con otros agentes terapéuticos y/o profilácticos y/o medicamentos que no sean médicamente incompatibles con ellos.

Todos los componentes de las presentes composiciones deben ser farmacéuticamente aceptables. Tal como se utiliza en la presente, un componente "farmacéuticamente aceptable" es aquel que es adecuado para su utilización con seres humanos y/u otros animales sin efectos secundarios indebidos (tales como toxicidad, irritación y respuestas alérgicas) que se corresponde con un riesgo razonable de beneficio/riesgo.

La presente invención también se refiere al uso de las composiciones farmacéuticas de la invención en medicina.

La 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida es un ligando selectivo y potente del receptor de benzodiazepina periférico (PBR) y, como tal, puede utilizarse para la prevención o tratamiento de neuropatías periféricas de diferentes tipos, tales como neuropatías isquémicas o relacionadas con traumatismos, neuropatías infecciosas, relacionadas con el alcohol, relacionadas con fármacos o genéticas, así como trastornos motoneurales, tales como amiotrofias espinales y esclerosis lateral amiotrófica.

La 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida también puede utilizarse para la prevención o tratamiento de enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso central, de tipo agudo como accidentes cerebrovasculares y traumatismos craneales y medulares, o de tipo crónico como enfermedades autoinmunitarias (esclerosis múltiple), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y otras enfermedades de las cuales se espera que la administración de factores neurotróficos tenga un efecto terapéutico.

La 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida también puede utilizarse para la prevención o el tratamiento de la insuficiencia renal aguda o crónica, glomerulonefritis, nefropatía diabética; para el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos cardíacos como insuficiencia cardíaca crónica, isquemia e insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, isquemia de las extremidades inferiores, vasospasmo coronario, angina de pecho, trastornos patológicos asociados con las válvulas cardíacas, enfermedades cardíacas inflamatorias, efectos secundarios debidos a medicamentos cardiotoxicos, o los efectos posteriores de la cirugía

cardíaca, aterosclerosis y sus complicaciones tromboembólicas, reestenosis, rechazo de injertos, trastornos ligados a la proliferación o migración incorrecta de los miocitos lisos.

La 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida ha demostrado una actividad farmacológica en modelos animales de artritis reumatoide mediante la modulación de la respuesta inmunológica y, por tanto, también es útil para la prevención o tratamiento de la artritis reumatoide.

Los datos de la bibliografía indican que el receptor de benzodiazepina de tipo periférico puede desempeñar un papel fundamental en la regulación de la proliferación celular y los procesos de cancerización. En general, y en comparación con tejidos normales, se observa una mayor densidad de receptores de benzodiazepina de tipo periférico en diversos tipos de tumores y cánceres. Por tanto, la 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida también puede utilizarse para la prevención o el tratamiento de tumores y cánceres.

Los receptores de benzodiazepina de tipo periférico también están presentes en la piel y, en virtud de éstos, la 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida puede utilizarse para la profilaxis o el tratamiento de estreses cutáneos. Se entiende que la expresión "estrés cutáneo" significa las diversas situaciones que pueden provocar daño, en particular en la epidermis, independientemente del agente que cause este estrés. Este agente puede estar dentro y/o fuera del cuerpo, tal como un agente químico o de radicales libres, o en otra parte del exterior, tal como la radiación ultravioleta.

La presente invención, por tanto, se refiere a un método para tratar y/o prevenir enfermedades relacionadas con los receptores de benzodiazepina de tipo periférico, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión amorfa de la presente invención, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

En una realización, la presente invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión amorfa de la presente invención, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

Otra realización de la presente invención es un método para tratar o prevenir la neuropatía, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión amorfa de la presente invención, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

En otra realización, la presente invención se refiere a un método para tratar o prevenir el cáncer o tumores, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión amorfa de la presente invención, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

Otra realización de la presente invención es un método para tratar o prevenir los estreses cutáneos, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión amorfa de la presente invención, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

Una realización preferida de la invención es un método para tratar o prevenir la artritis reumatoide, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión amorfa de la presente invención, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

Otra realización preferida de la invención es un método para tratar o prevenir una enfermedad cardíaca o un trastorno cardíaco, que comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión amorfa de la presente invención, o una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención.

Una cuestión de la presente invención es el uso de una dispersión sólida amorfa de la presente invención en la fabricación de productos medicinales para el tratamiento de enfermedades relacionadas con los receptores de benzodiazepina de tipo periférico, tales como enfermedades neurodegenerativas, neuropatías, cáncer o tumores, estreses cutáneos, enfermedades cardíacas o trastornos cardíacos, o artritis reumatoide.

Los siguientes ejemplos ilustrarán más a fondo la invención, sin limitarla a éstos.

Ejemplo 1

Preparación de una dispersión amorfa de sustancia fármaco al 20% en ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa

Se añadieron 3,2 gramos de ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP, disponible en el mercado como HP-55, Shin-Etsu Chemical. Co. Ltd., Tokio, Japón) y 0,8 g de la sustancia fármaco (que puede prepararse mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la patente de EEUU n° 6.395.729) a una mezcla de 72 ml de diclorometano (DCM) y 72 ml de etanol (EtOH). La disolución de alimentación transparente resultante se bombeó a través de un atomizador ultrasónico (disponible en el mercado en Sonotek, haciéndolo funcionar a una frecuencia de 60 Hz en el modo de pulverización superior con una temperatura de entrada del gas 20 °C y una temperatura de salida del gas de 18 °C) hacia una cámara de secado utilizando una bomba de jeringa Harvard con una velocidad de alimentación de 2,2 ml/min. El disolvente se eliminó para proporcionar una dispersión sólida amorfa.

10 Ejemplos 2 a 4

Las dispersiones sólidas amorfas de los ejemplos 2, 3 y 4 se prepararon fundamentalmente según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, anterior, utilizando los parámetros listados en la tabla 1.

Tabla 1: Dispersiones amorfas

Ej. n°	Cantidad de sustancia fármaco	Tipo de polímero	Cantidad de polímero	Sistema disolvente	Temp. de entrada	Temp. de salida	Velocidad de alimentación
	(g)		(g)		(°C)	(°C)	
2	0,8	acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS, Shin-Etsu Chemical. Co. Ltd., Tokio, Japón)	3,2	72 ml de DCM y 72 ml de EtOH	20	18	2,25
3	0,8	acetato ftalato de celulosa (CAP, Eastman Chemical, Kingsport, Tenn.)	3,2	72 ml de DCM y 72 ml de EtOH	20	18	2,25
4	0,8	polimetacrilato polimérico (disponible en el mercado como EUDRAGIT® L 100, Degussa, Alemania)	3,2	72 ml de DCM y 72 ml de EtOH	20	18	2,25

15 Ejemplos comparativos 5 a 8

Las dispersiones sólidas amorfas de los ejemplos comparativos 5, 6, 7 y 8 se prepararon fundamentalmente según el procedimiento descrito en el ejemplo 1, anterior, utilizando los parámetros listados en la tabla 2.

Tabla 2: Dispersiones amorfas comparativas

Ej. comp. n°	Cantidad de sustancia fármaco (g)	Tipo de polímero	Cantidad de polímero	Sistema disolvente	Temp. de entrada	Temp. de salida	Velocidad de alimentación
			(g)		(°C)	(°C)	
5	0,8	hidroxipropilcelulosa (HPC, Klucel® EF, Hercules Incorporated, Wilmington, Del., EEUU)	3,2	72 ml de DCM y 72 ml de EtOH	20	18	2,25
6	0,8	polivinilpirrolidona (PVP, disponible en el mercado como Plasdane® K-25, International Specialty Products, Technologies, Wayne, NJ)	3,2	72 ml de DCM y 72 ml de EtOH	20	18	2,25
7	0,8	polivinilpirrolidona (disponible en el mercado como Plasdane® K-25) más ácido cítrico al 10%	3,2	72 ml de DCM y 72 ml de EtOH	20	18	2,25
8	0,8	copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo (PVPVA)	3,2	72 ml de DCM y 72	20	18	2,25

Ej. comp. n°	Cantidad de sustancia fármaco (g)	Tipo de polímero	Cantidad de polímero	Sistema disolvente	Temp. de entrada	Temp. de salida	Velocidad de alimentación
			(g)		(°C)	(°C)	
		disponible en el mercado como Kollidon® VA 64, BASF, Alemania)		ml de EtOH			

Ejemplo 9

Sustancia fármaco amorfa al 20% dispersada en HPMCP

- 5 Se añadieron ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (aproximadamente 400 g) y la sustancia fármaco (aproximadamente 100 g) a una mezcla de diclorometano (aproximadamente 3,56 l) y etanol (aproximadamente 3,55 l). La disolución de alimentación transparente resultante se bombeó a través de un atomizador de boquilla de dos fluidos con una temperatura de entrada del gas de 44 °C y una temperatura de salida del gas de 25 °C y hacia una cámara de secado con una velocidad de alimentación de aproximadamente 35 g/min. El disolvente se retiró para proporcionar aproximadamente 500 g de la dispersión amorfa, en la que la composición del producto era de 20% de sustancia fármaco/80% de HPMCP (HP-55).

Datos experimentales

Difractometría de polvo de rayos X (XRPD) (figuras 1 a 9)

- 15 Los patrones de XRPD de los ejemplos 1 a 4 y 9 (figuras 1 a 4 y 9, respectivamente) y los ejemplos comparativos 5 a 8 (figuras 5 a 8, respectivamente) se obtuvieron con un difractorómetro de polvo de rayos X Bruker D8® ADVANCE utilizando radiación K-alfa de cobre. El instrumento se equipó con un sistema óptico de haces paralelos, y el voltaje y amperaje del tubo se ajustaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Las muestras se barrieron a una velocidad de 0,1 grados/minuto o 1,0 grados/minuto en ángulo 2-teta.

Los patrones de XRPD iniciales (no estresados) obtenidos para los ejemplos 1 a 4 y 9, y los ejemplos comparativos 5 a 8 indican todos que la sustancia fármaco está sustancialmente en forma amorfa.

- 20 Estudios de estabilidad (figuras 1 a 8)

- 25 Las estabildades de los ejemplos 1 a 4, y de los ejemplos comparativos 5 a 8 se determinaron después de la conservación de las muestras a 40 °C/humedad relativa al 15% durante tres meses. Otras muestras también se conservaron en una cámara de alta humedad a 40 °C/humedad relativa al 75% durante tres meses. Se utilizó una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio para generar la humedad deseada para la cámara de alta humedad. Las dispersiones sólidas amorfas se introdujeron en cápsulas de gelatina dura de tamaño 0, después se colocaron en botellas de polietileno de alta densidad, que se colocaron en la cámara a 40 °C.

- 30 Las figuras 1 a 8 muestran los patrones de XRPD para los ejemplos obtenidos inicialmente, después de 3 meses a 40 °C/humedad relativa al 15%, y después de 3 meses a 40 °C/humedad relativa al 75%. Estos patrones indican que los ejemplos 1 a 4 (figuras 1 a 4), de forma impredecible, permanecieron estables (es decir, no cristalizaron de forma apreciable) incluso bajo condiciones estresantes, mientras que los ejemplos comparativos 5 a 8 comenzaron a cristalizar bajo condiciones estresantes, como se muestra en los patrones de XRPD de las figuras 5 a 8.

Estudio de disolución (figuras 10 y 11)

- 35 La sustancia fármaco cristalina pura utilizada en los siguientes estudios de disolución se preparó disolviendo la 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida en N-metil-2-pirrolidinona (NMP) caliente, añadiendo etanol para formar un precipitado, y aislando el sólido.

- 40 Los ensayos de disolución de los ejemplos 1 a 4, y los ejemplos comparativos 5 a 8, y la sustancia fármaco cristalina pura se realizaron con un baño de ensayo de disolución del fármaco de tipo paleta (disponible en Distek Inc.) a 75 rpm, y un espectrofotómetro de UV HP 8453 a una longitud de onda de 320 nm. Se usaron los siguientes parámetros: la concentración de sustancia fármaco era 20 mg/500 ml de medio, en el que el medio era laurilsulfato de sodio al 0,25% en agua/tampón fosfato 0,01 M pH 7; la temperatura era 37 °C; y el intervalo de tiempo de toma de muestras era 10 minutos. Se utilizaron dos recipientes para cada muestra.

Los resultados del ensayo de disolución, que se muestran en la figura 10, indican que las dispersiones sólidas amorfas de la presente invención tienen unas velocidades de disolución significativamente mayores, comparadas con la sustancia fármaco cristalina pura y los ejemplos comparativos 5 a 8.

Los estudios de disolución se repitieron para el ejemplo 9 utilizando fundamentalmente el mismo procedimiento que se describe para los estudios de disolución de los ejemplos 1 a 4 y los ejemplos comparativos 5 a 8. La dispersión sólida amorfa del ejemplo 9 muestra un marcado aumento en la velocidad de disolución comparada con la sustancia fármaco cristalina pura. Los resultados de este experimento se muestran en la figura 11.

5 Estudio de biodisponibilidad

Se realizó el siguiente estudio para determinar la biodisponibilidad de una formulación de dispersión sólida según la presente invención, con relación a una formulación convencional bajo condiciones en ayunas.

Se prepararon una formulación convencional y una dispersión sólida de la presente invención como sigue:

Formulación convencional	
Material	Cantidad (mg/cápsula)
Sustancia fármaco activa (micronizada)	20
Polisorbato 80	2,00
Celulosa microcristalina	125
Almidón pregelatinizado	249
Croscarmelosa sodio	2,00
Estearato de magnesio	2,00

- 10 Esta formulación convencional se utilizó como material de referencia y se fabricó utilizando un proceso de granulación en húmedo convencional y se introdujo en una cápsula de gelatina dura de tamaño 0.

Dispersión sólida	
Material	Cantidad (mg/cápsula)
ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa	100
Sustancia fármaco activa	25

La dispersión sólida se preparó según el ejemplo 9, anterior, y se introdujo en una cápsula de gelatina dura de tamaño 0.

- 15 Se administraron 100 mg de la sustancia fármaco activa en una única dosis oral de la formulación convencional (n=7) o la dispersión sólida (n=8) a seres humanos, y se recogieron muestras de sangre a las 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36 y 48 horas. Las muestras se analizaron mediante LC/MS (cromatografía líquida/espectrometría de masas).

- 20 Los resultados se indican en la tabla 3. La C_{max} (concentración sanguínea máxima) y el AUC (área bajo la concentración frente al tiempo en el diagrama) eran significativamente mayores para las dispersiones sólidas, cuando se comparan con la formulación convencional control, indicando, con ello, la mejor biodisponibilidad de las dispersiones amorfas de la presente invención.

Tabla 3: Resultados del estudio de biodisponibilidad: niveles séricos sanguíneos en seres humanos después de la administración oral

Parámetro	Media (DE)	
	Cápsula de referencia (n = 7)	Sólido disp. (n = 8)
C _{max}	38,5	340
(ng/ml)	(18,4)	(144)
t _{max}	6	2,5
(h)*	(3,0, 36)	(1,5, 4)
AUC ₀₋₂₄	500	2660
(ng.h/ml)	(217)	(1270)

Ejemplo 10

Pueden producirse comprimidos y cápsulas que contienen las composiciones farmacéuticas de la presente invención que tienen la siguiente composición de una manera convencional:

	mg por comprimido o cápsula
Dispersión preparada según el ejemplo 9	300
Celulosa microcristalina	80
Almidón glicolato de sodio	16
Estearato de magnesio	4
Peso total del comprimido o cápsula	400

REIVINDICACIONES

- 1.- Una dispersión sólida que comprende 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida sustancialmente amorfa y un polímero estabilizante seleccionado del grupo que consiste en ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato acetato de celulosa, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, y un polimetacrilato, en la que sustancialmente amorfa significa que al menos 80% de la sustancia fármaco en la dispersión está en una forma amorfa.
- 2.- La dispersión sólida según la reivindicación 1, en la que dicho polímero estabilizante es ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.
- 3.- La dispersión sólida según la reivindicación 1, en la que dicho polímero estabilizante es acetato ftalato de celulosa.
- 4.- La dispersión sólida según la reivindicación 1, en la que dicho polímero estabilizante es un polimetacrilato.
- 5.- La dispersión sólida según la reivindicación 1, en la que la 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 30% en peso con relación al peso del polímero estabilizante.
- 6.- La dispersión sólida según la reivindicación 5, en la que la 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida está presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 25% en peso con relación al peso del polímero estabilizante.
- 7.- La dispersión sólida según la reivindicación 6, en la que la 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% en peso con relación al peso del polímero estabilizante.
- 8.- La dispersión sólida según la reivindicación 7, en la que el polímero estabilizante es ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.
- 9.- La dispersión sólida según la reivindicación 1, en la que al menos 90% de la 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida está en forma amorfa.
- 10.- La dispersión sólida según la reivindicación 9, en la que al menos 95% de la 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-fenil-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida está en forma amorfa.
- 11.- Una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida según la reivindicación 1, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 12.- Una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida según la reivindicación 8, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 13.- Una dispersión sólida según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad neurodegenerativa.
- 14.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad neurodegenerativa.
- 15.- Una dispersión sólida según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento o la prevención de la neuropatía.
- 16.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento o la prevención de la neuropatía.
- 17.- Una dispersión sólida según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento o la prevención de cánceres o tumores.
- 18.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento o la prevención de cánceres o tumores.
- 19.- Una dispersión sólida según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento o la prevención de un estrés cutáneo.
- 20.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento o la prevención de un estrés cutáneo.
- 21.- Una dispersión sólida según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento o la prevención de la artritis reumatoide.

22.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento o la prevención de la artritis reumatoide.

23.- Una dispersión sólida según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad cardíaca o un trastorno cardíaco.

5 24.- Una composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad cardíaca o un trastorno cardíaco.

25.- Un proceso para preparar la dispersión sólida según la reivindicación 1 que comprende las etapas de:

10 a) disolver 7-cloro-N,N,5-trimetil-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-acetamida y un polímero estabilizante en un disolvente adecuado para formar una disolución de alimentación, en el que dicho polímero estabilizante se selecciona del grupo que consiste en ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato acetato de celulosa, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, y un polimetacrilato

b) bombear la disolución de alimentación a través de un atomizador; y

c) eliminar el disolvente para formar la dispersión sólida.

15 26.- El proceso según la reivindicación 25, en el que el disolvente adecuado es uno o más disolventes seleccionados del grupo que consiste en diclorometano, cloroformo, etanol, metanol, 2-propanol, acetato de etilo, acetona, y agua.

27.- El proceso según la reivindicación 25, en el que el polímero estabilizante es ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y el disolvente adecuado es una mezcla 50:50 en volumen de diclorometano y etanol.

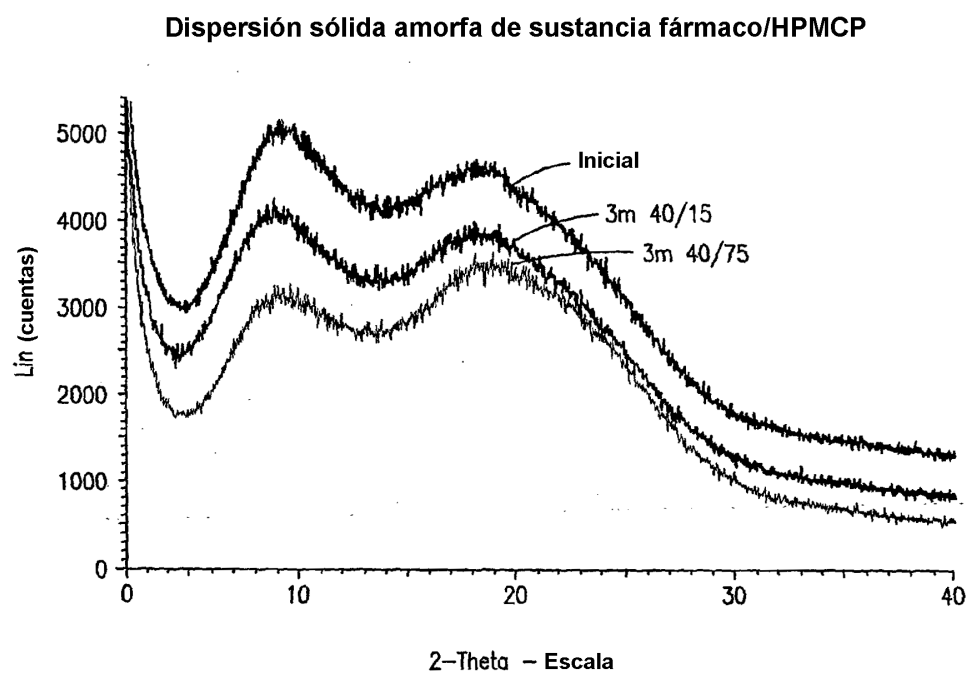


FIG. 1

Dispersión sólida amorfa de sustancia fármaco/HPMCAS

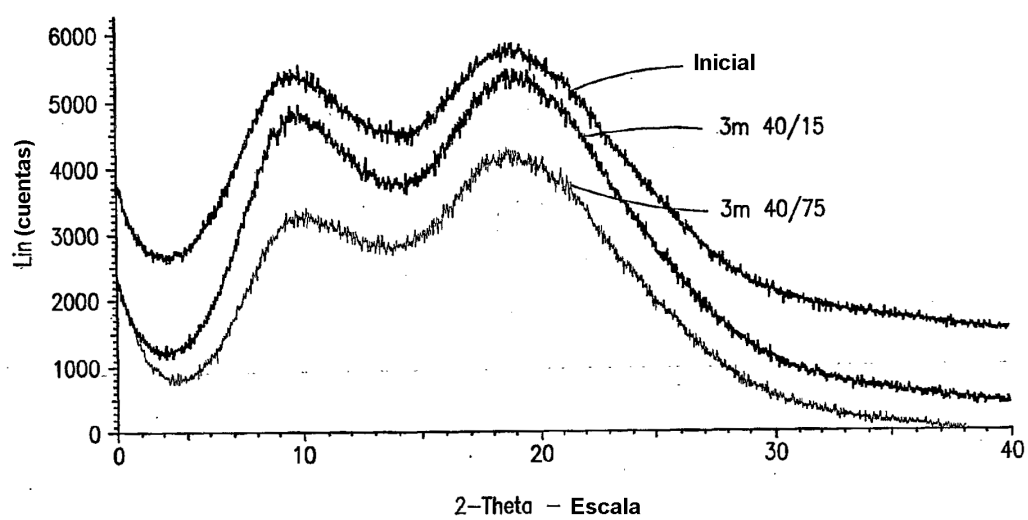


FIG. 2

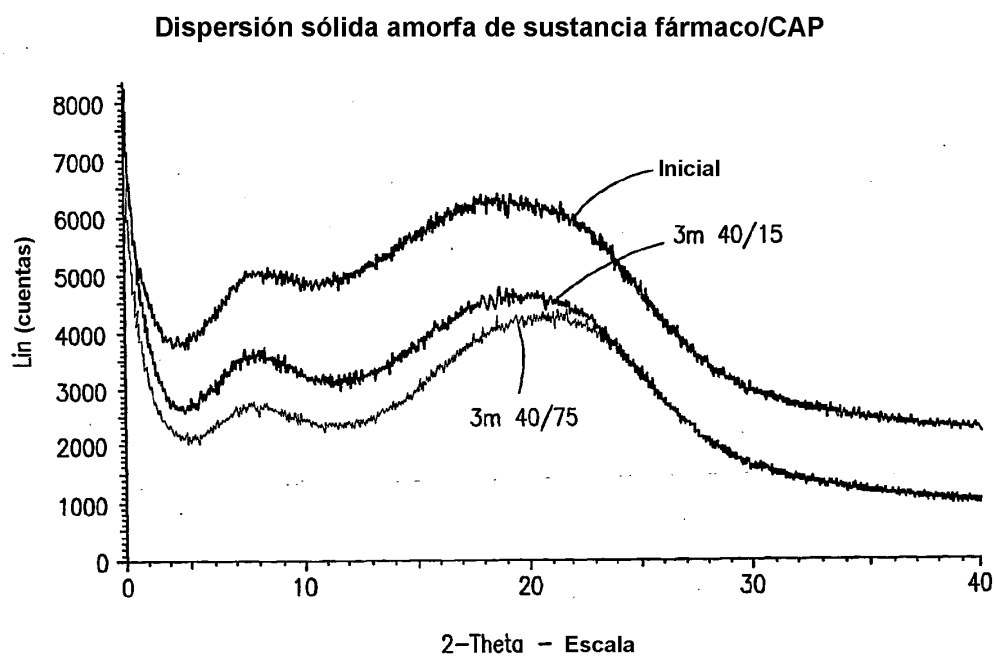


FIG. 3

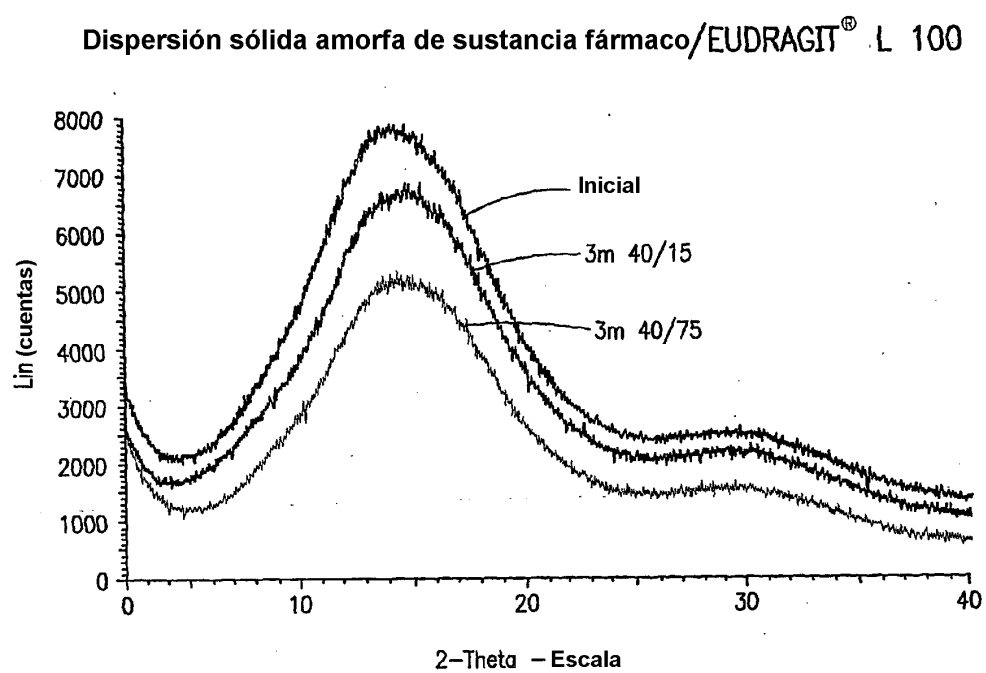


FIG. 4

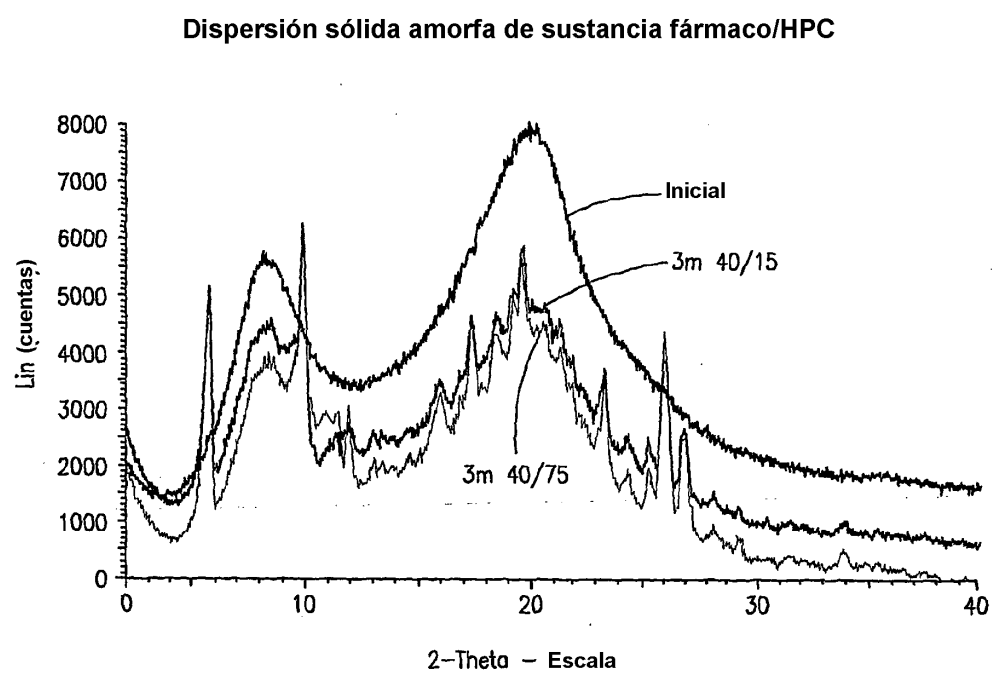


FIG. 5

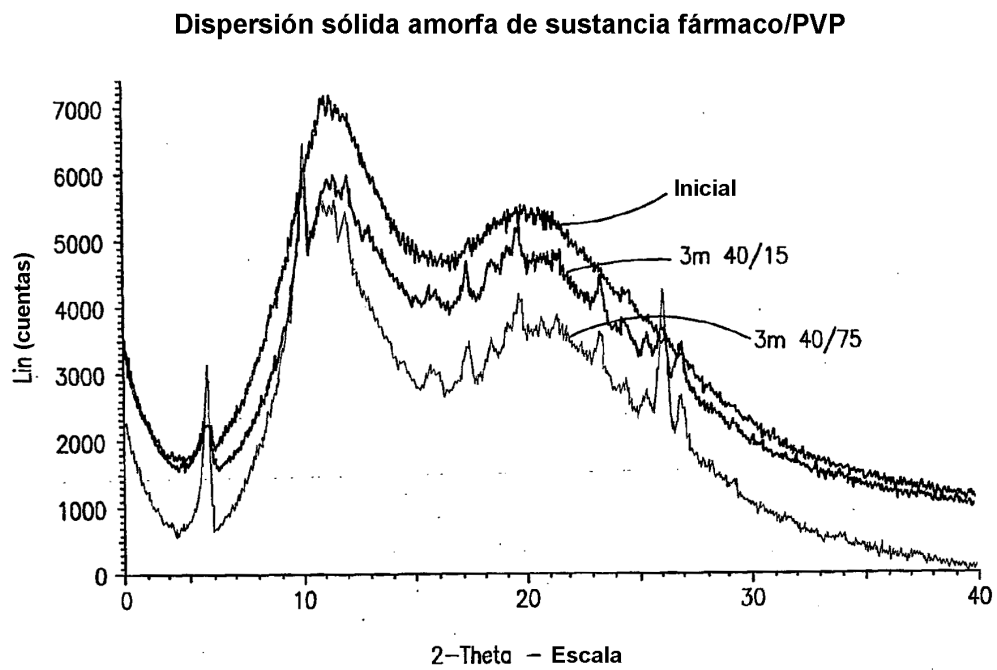


FIG. 6

Dispersión sólida amorfa de sustancia fármaco/PVPCA

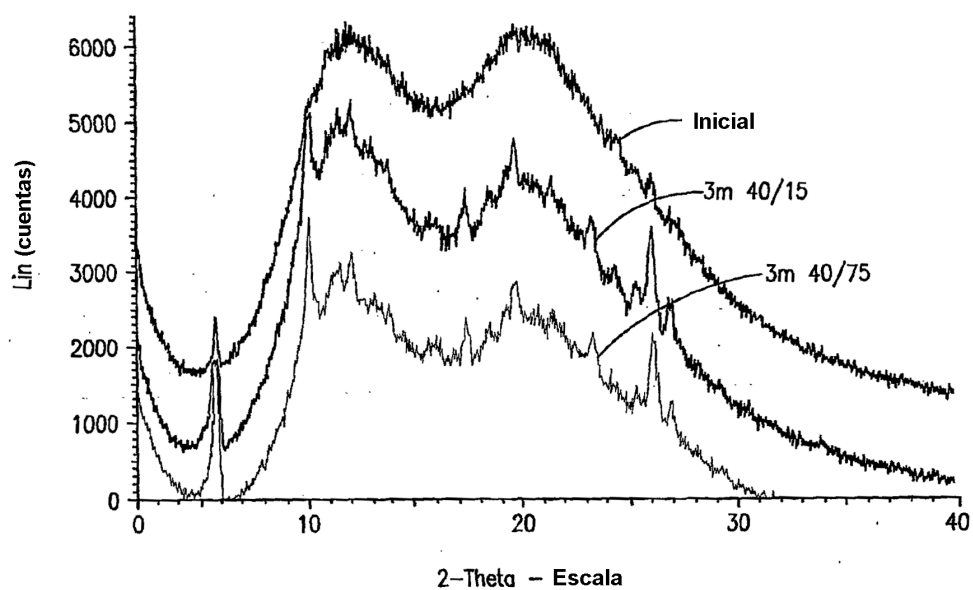


FIG. 7

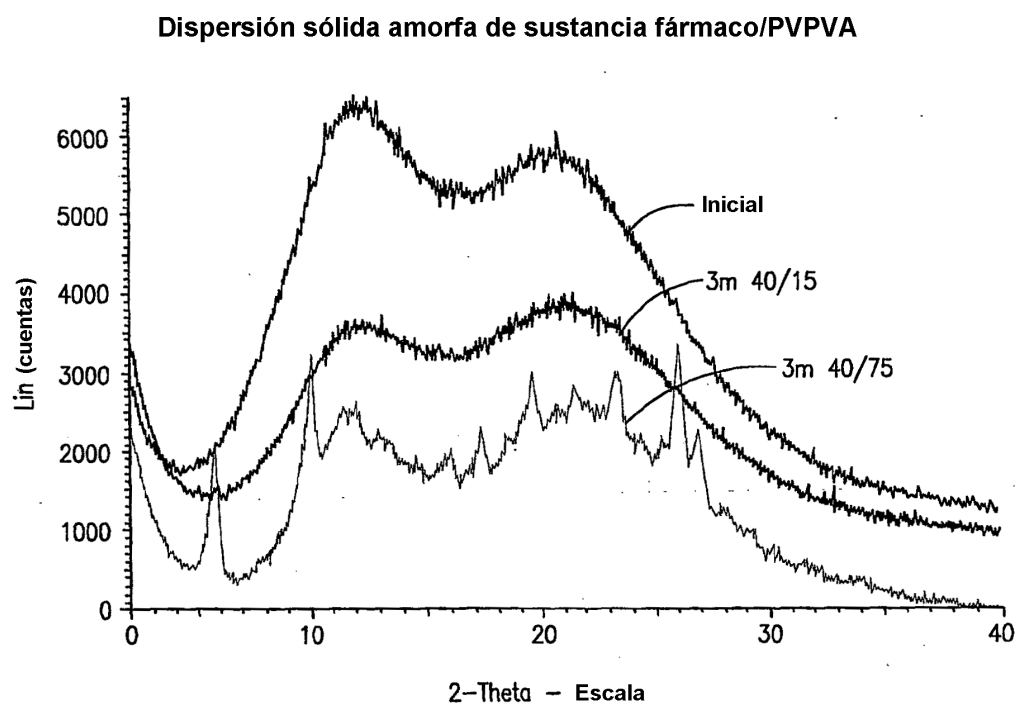


FIG. 8

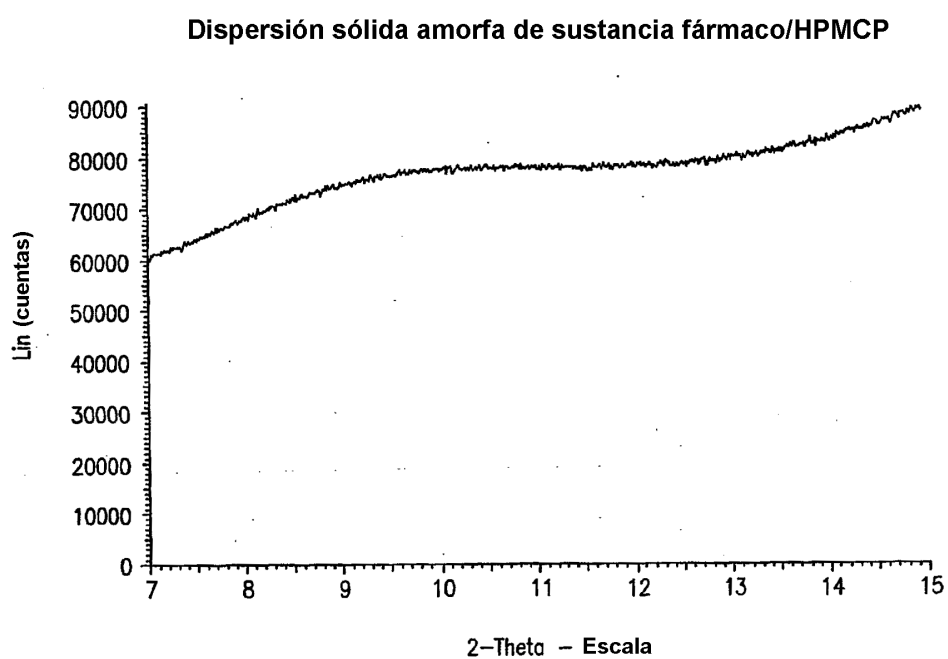


FIG. 9

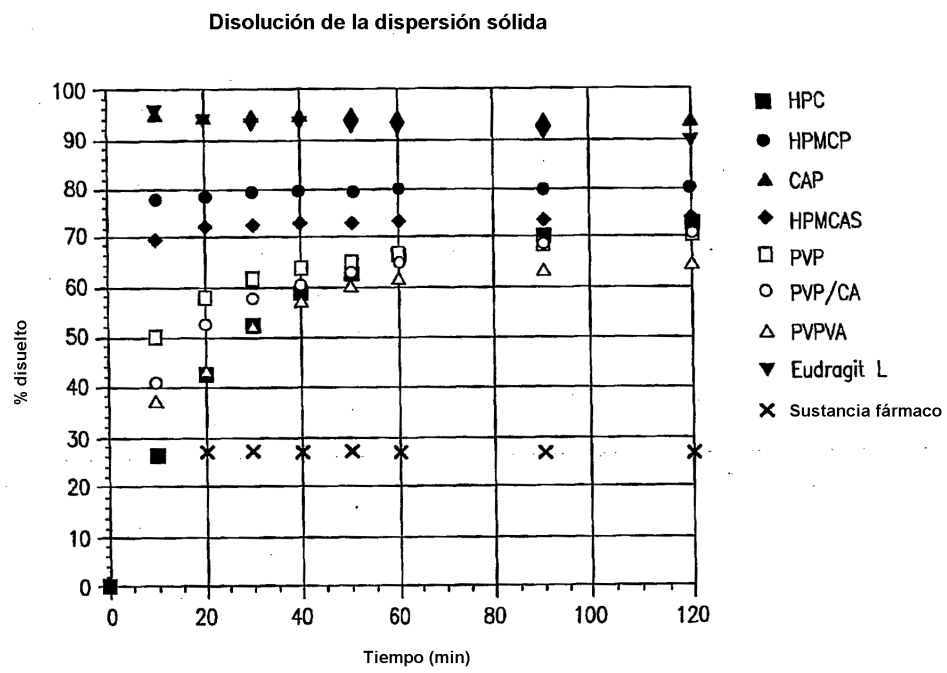


FIG. 10

Disolución de la dispersión sólida frente a la sustancia fármaco

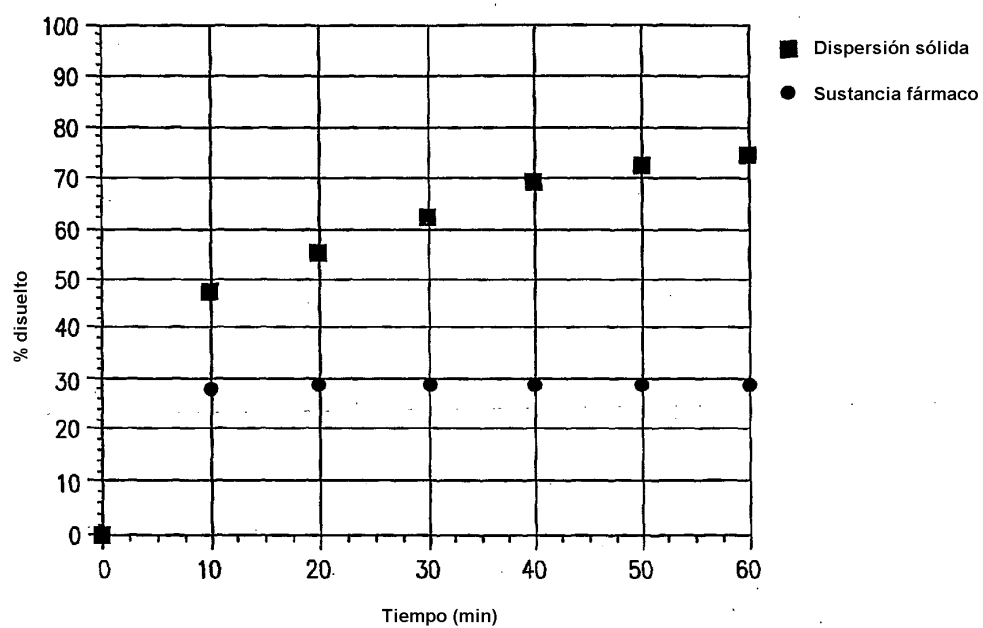


FIG. 11