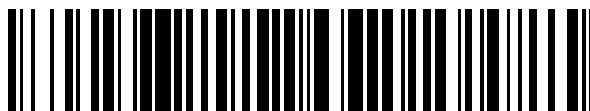


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 423 929**

51 Int. Cl.:

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2008** **E 08710384 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013** **EP 2123255**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene suspensión basada en aceite de partículas finas**

30 Prioridad:

16.02.2007 JP 2007035916

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

25.09.2013

73 Titular/es:

ASKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
5-1, SHIBAURA 2-CHOME MINATO-KU
TOKYO 108-8532, JP

72 Inventor/es:

SATO, YASUNORI

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 423 929 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

Composición farmacéutica que contiene suspensión basada en aceite de partículas finas

Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una suspensión de micropartículas de un componente medicinalmente activo en un aceite base que puede lograr biodisponibilidad elevada.

Antecedentes de la técnica

Para la mejora de la biodisponibilidad de un componente activo de un producto farmacéutico, se han realizado diversos avances farmacéuticos hasta la fecha. Por ejemplo, la publicación no examinada de patente japonesa (KOKAI) n.º 2004-99442 describe un método de preparación de micropartículas de un principio activo apenas soluble que tiene un diámetro de partícula medio de varios cientos de nanómetros triturando en seco una mezcla del principio activo apenas soluble, polivinilpirrolidona y dodecilsulfato de sodio. Sin embargo, con el fin de preparar micropartículas que tienen un diámetro de partícula medio de varios cientos de nanómetros, puede requerirse una trituradora o un procedimiento de trituración especial, y además, las micropartículas del nivel mencionado anteriormente tienen desventajas en la manipulación, por ejemplo, apenas se humedecen con agua y se coagulan en medio acuoso. Además, la publicación mencionada anteriormente no da a conocer una suspensión aceitosa de un componente activo.

La publicación no examinada de patente japonesa n.º 2005-112753 describe que, para una cápsula blanda en la que se suspende un componente activo en un aceite o una grasa, puede mejorarse la biodisponibilidad añadiendo adicionalmente una grasa o un aceite hidrogenado al contenido. Sin embargo, esta publicación no menciona nada sobre la correlación del diámetro de partícula medio del componente activo y la biodisponibilidad del mismo en las preparaciones de suspensión aceitosa.

La publicación no examinada de patente japonesa n.º 7-138151 da a conocer una cápsula blanda que contiene del 5 al 40% en masa de una materia prima en polvo que es apenas soluble en un aceite y del 60 al 95% en masa de una materia prima soluble en aceite. La publicación mencionada anteriormente describe valores de 0,1 nm a 1 mm como un diámetro de partícula medio de la materia prima en polvo apenas soluble en aceite en el párrafo [0008]. Se explica que la preparación farmacéutica dada a conocer en la publicación logra la ingesta a dosis elevada simultánea de la materia prima en polvo apenas soluble en aceite y la materia prima soluble en aceite, sin embargo, un propósito de proporcionar la preparación no es la mejora de la biodisponibilidad de un componente activo. Además, esta publicación no menciona nada sobre la correlación entre el diámetro de partícula medio de un componente activo y la biodisponibilidad del mismo.

La publicación internacional WO2004/073692 describe en la página 3, líneas de 29 a 39 que “existen cápsulas blandas de gelatina comercializadas recientemente que contienen aproximadamente el 15% en masa de ciclosporina como inmunosupresor, un solubilizante y un tensioactivo y que tienen solubilidad en agua aumentada, nada de deposición en el tracto gastrointestinal tras la administración oral, poca fluctuación en la absorción oral y absorción oral mejorada (Neoral (marca registrada), Clin. Transplantation, vol. 10, 364-373 (1996)), y cápsulas duras de liberación sostenida que encapsulan una matriz de suspensión aceitosa semisólida formada suspendiendo simplemente captopril en grasa y aceite (International Journal of Pharmaceutics, vol. 41, 245-254 (1988))”. Sin embargo, Neoral es una preparación de microemulsión en la que el diámetro de partícula no es mayor de 0,15 µm, y no es una suspensión aceitosa de un componente activo preparado como micropartículas, y las cápsulas duras de captopril mencionadas anteriormente están dirigidas a la liberación sostenida, en la que el componente activo no está preparado como micropartículas.

Además, las publicaciones no examinadas de patentes japonesas n.ºs 10-81621, 11-302156, las publicaciones no examinadas de patentes japonesas basadas en la solicitud PCT (KOHYO) n.ºs 2000-516244, 2006-513267 y la nueva publicación no examinada de patente japonesa basada en la solicitud PCT (SAIKOHYO) n.º 2005-13938 describen una suspensión de compuestos apenas solubles en agua preparados como micropartículas. Sin embargo, estas publicaciones no incluyen ninguna descripción o ejemplos específicos que se refieran a un procedimiento de suspensión de los compuestos apenas solubles en agua preparados como micropartículas. Por tanto, la descripción mencionada anteriormente del término “suspensión” en estas publicaciones es una simple explicación general y no se describe como para permitir su reproducibilidad.

Además, las publicaciones no examinadas de patentes japonesas n.ºs 6-16556, 2004-99442 y la publicación no examinada de patente japonesa basada en la solicitud PCT n.º 2005-516943 incluyen descripciones que se refieren a suspensiones acuosas de compuestos apenas solubles en agua preparados como micropartículas. Sin embargo, estas publicaciones ni sugieren ni enseñan la mejora de la biodisponibilidad proporcionando una suspensión aceitosa.

La publicación no examinada de patente japonesa basada en la solicitud PCT n.º 2002-528492 da a conocer que la biodisponibilidad de isotretinoína, que se usa para el tratamiento de acné quístico resistente, se mejora sometiendo una suspensión aceitosa de isotretinoína, *per se*, que tiene un diámetro de partícula medio de aproximadamente 90

a 100 μm , a una operación de formación de micropartículas para obtener un diámetro de partícula medio de 5 a 30 μm . Además, la publicación no examinada de patente japonesa n.º 2007-039408 describe un método de preparación de creatina microparticular que tiene un diámetro de partícula medio de 2 μm o menor dispersando creatina en un disolvente no acuoso (etanol) y luego realizando la trituración en un molino de bolas. Sin embargo, aunque estas dos publicaciones enseñan que la biodisponibilidad se mejora haciendo el diámetro de partícula menor, ni sugieren ni enseñan que, preparando un principio activo como micropartículas y formando una suspensión aceitosa de las micropartículas, pueda lograrse biodisponibilidad superior en comparación con la que puede obtenerse preparando simplemente el principio activo como micropartículas.

EII (enfermedad inflamatoria del intestino) es un término general que se refiere a enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, y las dos enfermedades son enfermedades resistentes al tratamiento que recurren y mitigan repetidamente. Puesto que se observan aceleración de funciones inmunitarias y aumento de citocinas inflamatorias tales como factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y una interleucina 1 (IL-1) en estados patológicos de EII, se espera que la inhibición de la p38MAP cinasa, que se localiza antes que estas citocinas inflamatorias o las rutas de reacción inflamatoria de las mismas, sea eficaz para el tratamiento terapéutico de EII (véase por ejemplo, J. Pharmacol. Exp. Ther., 284, 687-692 (1998); N. Engl. J. Med., 337, 1029-1035 (1997); Gut., 40, 628-633 (1997)).

El documento US 2003/181411 da a conocer una formulación de inhibidores de la MAP cinasa p38 en micropartículas para aumentar la biodisponibilidad oral de los mismos. La suspensión de las micropartículas en un aceite base no puede derivarse a partir de este documento.

Como compuestos que tienen acción inhibidora de la p38MAP cinasa, se conocen hasta la fecha, por ejemplo, derivados de imidazol (véase Bioorganic & Medicinal Chemistry, vol. 5, n.º 1, 49-64 (1997), documento WO93/14081), derivados de pirazol (véanse los documentos WO98/52940, WO00/39116), derivados de isoxazol (véase la publicación no examinada de patente japonesa n.º 2000-86657, documentos WO96/25405, WO2004/17968, WO2004/22555, WO2006/070927), derivados de tiazol (véase el documento WO00/64894), derivados de triazolopiridina (véase el documento WO2004/72072), derivados de piridopirimidina (véase el documento WO2004/14907), derivados de naftilidina (véase el documento WO2004/73628), derivados de pirazol condensado de 6 miembros (véanse los documentos WO2005/73189, WO2005/85249), compuesto de anillo heteroaromático bicíclico (véase el documento WO2004/00846). Sin embargo, aún no se ha lanzado al mercado un inhibidor de la p38MAP cinasa como producto farmacéutico.

Desde el punto de vista del mecanismo de acción, se han desarrollado inhibidores de la p38MAP cinasa principalmente para enfermedades inflamatorias sistémicas tales como reumatismo como indicación para las mismas. Sin embargo, los inhibidores de la p38MAP cinasa tienen muchos problemas tales como distribución en el sistema nervioso central, hepatotoxicidad y nefrotoxicidad, y por tanto se encontró que el inhibidor era difícil de desarrollar como producto farmacéutico para tratamientos de las enfermedades manteniendo un nivel sanguíneo constante. Sin embargo, los inhibidores de la p38MAP cinasa pueden ser posiblemente adecuados para enfermedades inflamatorias locales tales como EII, y por tanto, se espera que el desarrollo de un agente terapéutico para EII que actúe localmente tal como en el tracto intestinal.

Descripción de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un producto farmacéutico que tenga biodisponibilidad aumentada de un componente activo. En particular, los objetos principales de la presente invención son proporcionar medios para mejorar la biodisponibilidad de un componente activo apenas soluble en agua aumentando la absorción en el tracto intestinal, y aplicando los medios mencionados anteriormente, para proporcionar un producto farmacéutico que tiene biodisponibilidad aumentada de un componente activo apenas soluble en agua.

Muchos de los principios activos se excretan, en su mayoría, en las heces como forma inalterada tras la administración oral de manera habitual. Especialmente, cuando los principios activos son apenas solubles en agua, es más probable que los principios activos exhiban tal tendencia. Puede reducirse la tasa de excreción en heces (en otras palabras, se aumenta la biodisponibilidad) cuando los principios activos se preparan como micropartículas. Sin embargo, es conocimiento técnico común de los expertos en la técnica el hecho de que también existe un límite en la disminución de la tasa de excreción en heces que se logra preparando los principios activos como micropartículas.

Los inventores de la presente invención realizaron diversas investigaciones para lograr el objeto mencionado anteriormente, y hallaron que cuando un componente activo se preparó como micropartículas y se formó una suspensión aceitosa del mismo, se permitió satisfactoriamente que el componente activo estuviera presente en la pared intestinal y tejidos del tracto intestinal, reduciéndose así significativamente la tasa de excreción en heces y aumentando notablemente la biodisponibilidad del mismo. También hallaron que la disminución de la tasa de excreción en heces se correlacionaba con el diámetro de partícula medio del componente activo. La presente invención se realizó basándose en estos descubrimientos.

Por tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una suspensión de micropartículas de un componente medicinalmente activo en un aceite base, en la que dichas micropartículas tienen un diámetro de partícula medio de 20 μm o menor, en la que el componente medicinalmente activo es un compuesto

apenas soluble en agua o una sal fisiológicamente aceptable del mismo que tiene acción inhibidora de la p38MAP cinasa. Según la invención tal como se define en las reivindicaciones dicho compuesto es 5-[(2-cloro-6-fluorofenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol y la composición farmacéutica es para administración oral para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de una enfermedad inflamatoria del intestino. En una realización preferida las micropartículas del componente medicinalmente activo tienen un diámetro de partícula medio de 10 μm o menor.

Según otras realizaciones preferidas de la presente invención, se proporciona la composición farmacéutica mencionada anteriormente, en la que la suspensión contiene una clase o dos o más clases de aditivos farmacéuticos seleccionados del grupo que consiste en un agente de suspensión, una cera y un agente dispersante; la composición farmacéutica mencionada anteriormente, que contiene cada uno de los aditivos farmacéuticos en una cantidad en el intervalo del 0,1 al 10% en masa basada en la masa total de la suspensión; la composición farmacéutica mencionada anteriormente, que contiene el componente medicinalmente activo en una cantidad dentro del intervalo del 1 al 30% en masa basada en la masa total de la suspensión; la composición farmacéutica mencionada anteriormente, que contiene el aceite base en una cantidad dentro del intervalo del 70 al 99% en masa basada en la masa total de la suspensión; y la composición farmacéutica mencionada anteriormente, que está en forma de una cápsula blanda llenada con dicha suspensión.

A partir de otros aspectos de la presente invención, se proporciona un método para preparar la composición farmacéutica mencionada anteriormente, que comprende la etapa de suspender las micropartículas del componente medicinalmente activo que tiene un diámetro de partícula medio de 20 μm o menor en un aceite base; y cualquiera de las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente, que puede obtenerse mediante el método mencionado anteriormente.

La composición farmacéutica de la presente invención tiene absorción aumentada de un componente medicinalmente activo en el tracto intestinal y biodisponibilidad notablemente mejorada. En particular, dicha composición se caracteriza por lograr biodisponibilidad y absorción intestinal extremadamente elevada también cuando el componente medicinalmente activo es apenas soluble en agua.

Breve descripción de los dibujos

[Figura 1] Un gráfico que representa las influencias del diámetro de partícula medio y de la concentración de un componente medicinalmente activo de la tasa de excreción en heces (ejemplo 19).

Mejor modo de llevar a cabo la invención

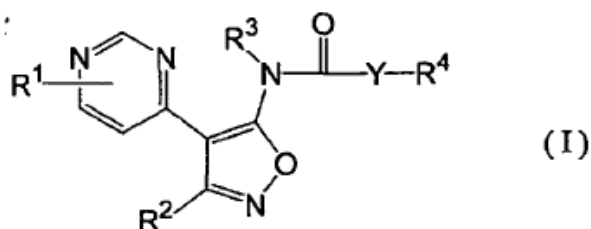
El componente medicinalmente activo que se usa para la composición farmacéutica de la presente invención es apenas soluble en agua (es decir, solubilidad en agua de 0,1 mg/ml o menos).

El componente medicinalmente activo usado en la composición farmacéutica de la presente invención es para su uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades inflamatorias del intestino. Administrando por vía oral el componente medicinalmente activo mencionado anteriormente como la composición farmacéutica de la presente invención, el componente activo se localiza o retiene en la pared del tracto intestinal o en los tejidos del tracto intestinal, mediante lo cual se exhibe la acción farmacológica de dicho componente activo en el tracto intestinal.

El componente medicinalmente activo para su uso en tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades inflamatorias del intestino tiene acción inhibidora de la p38MAP cinasa.

Los ejemplos de los compuestos y sales de los mismos que tiene acción inhibidora de la p38MAP cinasa incluyen, por ejemplo, los compuestos representados mediante la siguiente fórmula general (I):

[Fórmula 1]



en la que R^1 representa átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, grupo amino, un grupo alquilamino inferior, un grupo di(alquilo inferior)-amino, un grupo fenil(alquilo inferior)-amino, un grupo acilamino, un átomo de halógeno, un grupo alcoxilo inferior, un grupo alquiltio inferior o un grupo alquilsulfinilo inferior; R^2 representa un grupo arilo no sustituido, un grupo heteroarilo no sustituido o un grupo arilo o grupo heteroarilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes

seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxilo inferior, un grupo haloalquilo inferior, un grupo alquilendioxilo inferior y grupo benciloxilo; R^3 representa átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R^4 representa un grupo fenilo sustituido o no sustituido o un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; Y representa un grupo de $-(CH_2)_n-$, $-CO-$, $-CH(CH_3)-$, $-O-$, $-NH-$, $-C(CH_3)_2-$ o $-C(-CH_2CH_2-)-$; y n es un número entero de 0 a 3, y sales de los mismos dados a conocer la publicación internacional WO2006/070927. En la publicación internacional WO2006/070927 se explican definiciones de los sustituyentes y similares mencionados en la fórmula mencionada anteriormente.

Según la invención tal como se define en las reivindicaciones el compuesto medicinalmente activo se encuentra dentro de la fórmula general (I) mencionada anteriormente y es 5-[(2-cloro-fluorofenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol y sales del mismo.

Las micropartículas del componente medicinalmente activo contenidas en la composición farmacéutica de la presente invención son micropartículas que tienen un diámetro de partícula medio de 20 μm o menor, y preferiblemente son micropartículas que tienen un diámetro de partícula medio de 10 μm o menor. El límite inferior del diámetro de partícula medio de las micropartículas no está limitado particularmente. Por ejemplo, 0,5 μm o mayor, preferiblemente 1 μm o mayor.

En la memoria descriptiva, el "diámetro de partícula medio" se refiere a un diámetro medio que es un diámetro de partícula que representa un valor acumulativo del 50% en una curva de distribución acumulativa. Los métodos para medir el diámetro de partícula medio son métodos bien conocidos y usados habitualmente por los expertos en la técnica. Una curva de distribución de diámetro de partícula de un componente medicinalmente activo contenido en la composición farmacéutica de la presente invención puede ser una curva de distribución de diámetro de partícula de múltiples picos así como una curva de distribución de diámetro de partícula de un único pico. La curva puede ser una curva de distribución de diámetro de partícula en la que dos o más picos están parcialmente solapados. Cuando la curva de distribución de diámetro de partícula incluye múltiples picos, el tamaño relativo de cada pico no está limitado particularmente. La forma de un pico en una curva de distribución de diámetro de partícula no está limitada particularmente y puede ser una forma de una montaña pronunciada o un pico que contiene un trapecio ancho. Cuando una curva de distribución de diámetro de partícula incluye múltiples picos, el diámetro de partícula máximo en un pico, que corresponde con el diámetro de partícula mínimo, puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 50 μm o menor, preferiblemente de 40 μm o menor, todavía más preferiblemente de 30 μm o menor.

Pueden obtenerse micropartículas que tienen un diámetro de partícula medio de varios cientos de nanómetros mediante, por ejemplo, el método descrito en la publicación no examinada de patente japonesa n.º 2004-99442. Además, pueden obtenerse fácilmente micropartículas que tienen un diámetro de partícula medio de aproximadamente 2 a 4 μm usando una máquina trituradora de flujo de aire, máquina trituradora mecánica, o similares disponibles comercialmente. Los ejemplos de las máquinas trituradoras de flujo de aire disponibles comercialmente incluyen, por ejemplo, Ultimizer (marca registrada), molinos de chorro, y similares. Mediante trituración en húmedo usando Ultimizer, pueden obtenerse micropartículas que tienen un diámetro de partícula medio de aproximadamente 4 μm , y mediante trituración en seco usando un molino de chorro, pueden obtenerse micropartículas que tienen un diámetro de partícula medio de aproximadamente 2 μm . Cuando se lleva a cabo la trituración en seco usando un molino de chorro, también pueden obtenerse micropartículas que tienen un diámetro de partícula medio de aproximadamente 4 μm ajustando la presión de aire de la boquilla. También pueden obtenerse fácilmente micropartículas que tienen un diámetro de partícula medio de aproximadamente 1 μm can cambiando de forma diversa las condiciones de trituración. Los ejemplos de las máquinas trituradoras mecánica disponibles comercialmente incluyen, por ejemplo, molinos de cilindros, molinos de martillo, molinos de espigas, molinos de muestras, molinos de bolas, y similares. En general, cuando se realiza trituración en seco usando una máquina trituradora mecánica, puede obtenerse un diámetro de partícula medio de 10 μm o 20 μm , por ejemplo, cambiando de forma diversa las condiciones de trituración.

Aunque sin pretender limitarse por ninguna teoría específica, tal como se muestra en "Medición de la tasa de excreción en heces del componente medicinalmente activo tras la administración oral de cápsulas con recubrimiento entérico a perros" mencionada en los ejemplos descritos más adelante, cuando se administran por vía oral cápsulas con recubrimiento entérico que contienen un componente medicinalmente activo suspendido en un aceite base a perros, la tasa de excreción en heces se vuelve menor del 50% cuando el diámetro de partícula medio es 20 μm . Se considera que esto se debe a que la tasa de disolución del componente medicinalmente activo aumenta en el tracto gastrointestinal cuando el diámetro de partícula se vuelve menor, y además, las partículas pueden penetrar fácilmente en partes más profundas de la mucosa del tracto gastrointestinal cuando el diámetro de partícula se vuelve menor, mediante lo cual se aumenta la tasa de retención en la pared intestinal y en tejidos del tracto intestinal, mientras que cuando el diámetro de partícula es grande, el componente medicinalmente activo se mueve y se excreta con el movimientos del contenidos del tracto gastrointestinal. Cuando el diámetro de partícula medio se vuelve de aproximadamente 10 μm o menor, se obtiene el efecto sorprendente de que la tasa de excreción en heces disminuye hasta el nivel del 10% o menos. La disminución de la tasa de excreción en heces significa un aumento de la biodisponibilidad. Los resultados de las pruebas de los siguientes ejemplos demuestran claramente que puede obtenerse una biodisponibilidad extremadamente elevada de un componente medicinalmente activo apenas soluble en agua mediante la composición farmacéutica de la presente invención. El diámetro de partícula medio del

componente medicinalmente activo en la composición farmacéutica de la presente invención puede elegirse adecuadamente dependiendo de condiciones tales como el tamaño y la estructura de la pared interna del tracto gastrointestinal de una especie animal específica, longitud y estructura del tracto gastrointestinal, y tipo de componente activo. A modo de referencia, Drug Delivery System 17-4, 321-329 (2002) describe que, cuando el diámetro de partícula se vuelve menor, las partículas penetran en partes más profundas de la mucosa del tracto gastrointestinal, y Pharmaceutical Research, vol. 18, n.º 6.788-793 (2001) describe que se observa un aumento en la cantidad de partículas adheridas en ratas tras la aparición de colitis cuando el diámetro de partícula se vuelve menor, mientras que en un tracto gastrointestinal normal no se observa diferencia en la cantidad de partículas adheridas a la mucosa del tracto gastrointestinal, en cuanto al diámetro de partícula.

Además, tal como se muestra mediante los resultados de las pruebas comparativas en "Medición de la tasa de excreción en heces del componente medicinalmente activo tras la administración oral de cápsulas con recubrimiento entérico a perros" mencionado en los siguientes ejemplos, cuando se administró por vía oral polvo (polvo triturado) del componente medicinalmente activo que tiene un diámetro de partícula medio de 1,98 μm y lactosa a perros, la tasa de excreción en heces fue de aproximadamente el 60%. Por tanto, se considera que, en el mecanismo de acción de la disminución de la tasa de excreción en heces mediante la composición farmacéutica de la presente invención, es importante que las micropartículas estén en un estado de suspensión aceitosa, además de que el componente medicinalmente activo se prepare como micropartículas. Aunque el motivo por el que la tasa de excreción en heces disminuye proporcionando las micropartículas de componente medicinalmente activo en un estado de suspensión aceitosa no está totalmente claro, se considera que uno de los motivos es un aumento de la dispersibilidad del componente activo en la pared interna del tracto gastrointestinal, atribuible a la presencia del aceite base. El término "suspensión" usado en el presente documento significa un estado en el que las micropartículas de componente medicinalmente activo están dispersadas en un aceite base, pero no significa necesariamente una dispersión uniforme. Se prefiere que las micropartículas estén dispersadas uniformemente en un aceite base.

La forma de la composición farmacéutica de la presente invención no está limitada particularmente, y puede prepararse como una composición farmacéutica en una forma arbitraria, siempre que la forma sea adecuada para administración oral y comprenda una suspensión obtenida suspendiendo las micropartículas de componente medicinalmente activo en un aceite base. Se prefiere la forma de cápsulas cuyo espacio interior puede llenarse con la suspensión y encapsularse. El tipo de cápsula no está limitado particularmente, y los ejemplos incluyen, por ejemplo, cápsula blandas, microcápsulas, cápsulas blandas de una pieza, microcápsulas de una pieza y similares. También puede aplicarse un recubrimiento tal como recubrimiento entérico a las cápsulas mencionadas anteriormente según se requiera.

Como aceite base puede usarse, por ejemplo, cualquiera de grasas y aceites vegetales, grasas y aceites animales y grasas y aceites sintéticos. Los ejemplos específicos incluyen, por ejemplo, como grasas y aceites vegetales, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de perilla, aceite de soja, aceite de germen de trigo, aceite de cártamo, aceite de aguacate, aceite de onagra, aceite de sésamo, y similares, y como grasas y aceites animales, por ejemplo, DHA, EPA, aceite de hígado, aceite de yema, aceite de foca, aceite porcino, aceite bovino, y similares. Los ejemplos de aceites y grasas sintéticos incluyen, por ejemplo, triglicéridos de ácidos grasos de cadena media (Panasate), y similares. También puede usarse una mezcla de dos o más clases de aceites base, según se requiera. Es ventajoso elegir y usar un aceite base apropiado de entre estos dependiendo del tipo del componente medicinalmente activo, por ejemplo, desde un punto de vista de interacciones pequeñas con el componente medicinalmente activo.

Cuando se prepara una suspensión suspendiendo el componente medicinalmente activo en un aceite base, también pueden usarse una o dos o más clases de aditivos farmacéuticos seleccionados del grupo que consiste en un agente de suspensión, una cera y un agente dispersante. Los ejemplos del agente de suspensión incluyen, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos de glicerina, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, cera de abeja blanca, aceite endurecido y similares, los ejemplos de la cera incluyen, por ejemplo, cera de abeja, cera de arroz y similares, y los ejemplos del agente dispersante incluyen, por ejemplo, ésteres de ácidos grasos de glicerina, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de sorbitano y similares. También es posible usar cera como agente de suspensión, o usar un agente dispersante como agente de suspensión, y los propósitos de uso de los aditivos farmacéuticos mencionados anteriormente no están necesariamente limitados a los mencionados anteriormente. Cuando se usan los aditivos farmacéuticos mencionados anteriormente, cada uno del agente de suspensión, la cera y el agente dispersante pueden añadirse generalmente en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente el 0,1 al 10% en masa, preferiblemente del 0,2 al 5% en masa, más preferiblemente del 0,5 al 2% en masa, basada en la masa total de la suspensión.

Aunque la cantidad del componente medicinalmente activo contenido en la composición farmacéutica de la presente invención no está limitada particularmente, la cantidad puede ser de aproximadamente el 1 al 30% en masa, preferiblemente del 2 al 25% en masa, más preferiblemente del 5 al 20% en masa, basada en la masa total de la suspensión. Además, aunque la cantidad del aceite base en la suspensión tampoco está limitada particularmente, la cantidad puede ser de aproximadamente el 70 al 99% en masa, preferiblemente del 75 al 98% en masa, de manera adicionalmente preferible del 80 al 95% en masa, basada en la masa total de la suspensión. Además, también es posible añadir una clase o dos o más clases de otros aditivos farmacéuticos tales como emulsionantes, estabilizadores, antioxidantes, colorantes e inhibidores de la agregación, según se requiera. El método de

preparación de la composición farmacéutica de la presente invención no está limitado particularmente, y la composición puede prepararse fácilmente mediante un método convencional bien conocido y ampliamente usado por los expertos en la técnica, por ejemplo, preparando micropartículas de un componente medicinalmente activo, luego suspendiendo las micropartículas en un aceite base usando medios apropiados y llenando la suspensión resultante en cápsulas.

Ejemplos

La presente invención se explicará más específicamente con referencia a ejemplos. Sin embargo, el alcance de la presente invención no está limitado por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: Formación de micropartículas de componente medicinalmente activo

Se obtuvieron micropartículas de un componente medicinalmente activo que tenían diámetros de partícula medios (diámetros medios, D50) mostrados en la siguiente tabla 1 examinando de manera diversa las condiciones de trituración. Se calcularon los diámetros de partícula medios mencionados a partir de la distribución del diámetro de partícula medida con un analizador de distribución del tamaño de partícula de tipo difracción láser LDSA-1400A (Tohnichi Computer Applications Co., Ltd.).

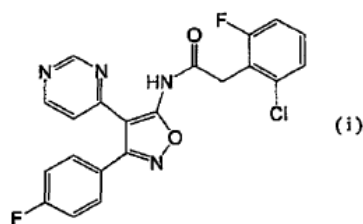
[Tabla 1]

Condiciones de trituración y diámetro de partícula medio

Trituradora	Condición de trituración	Diámetro de partícula medio
Trituradora de molino de chorro (Seishin Enterprise Co., Ltd.)	Presión de aire de la boquilla: 6 kgf/cm ²	1,98 μm
Trituradora de molino de chorro (Seishin Enterprise Co., Ltd.)	Presión de aire de la boquilla: 3 kgf/cm ²	3,88 μm
Trituradora de molino de muestras (Nara Machinery Co., Ltd.)	Malla de filtro: 0,5 mm (puesto que se observó obstrucción a la mitad de la trituración, se cambió a un filtro de 0,7 mm)	9,59 μm
Trituradora de molino de muestras (Nara Machinery Co., Ltd.)	Malla de filtro: 0,7 mm	19,76 μm

El componente medicinalmente activo usado en los ejemplos de la memoria descriptiva era un compuesto de la siguiente fórmula (i).

[Fórmula 2]



Este compuesto se describe en la publicación internacional WO2006/070927, ejemplo 13, y tiene acción inhibidora de la p38MAP cinasa superior, y se espera la posibilidad como fármaco antirreumático, un fármaco terapéutico para EII. La solubilidad de este compuesto es de 1,09 μg/ml en la disolución 1 (pH 1,2) definida en la Farmacopea japonesa a 37°C, de 0,88 μg/ml en la disolución 2 (pH 6,8) definida en la Farmacopea japonesa a 37°C, de 0,53 μg/ml en tampón fosfato (pH 7,2) a 37°C, y de aproximadamente 2 mg/ml en Panasate a temperatura ambiente.

Ejemplos 2 a 4: Preparación de cápsulas con recubrimiento entérico (diámetro de partícula medio de componente medicinalmente activo: 1,98 μm)

A 20 ml de triglicéridos de ácidos grasos de cadena media (Panasate), se les añadieron 200 mg de monoestearato de glicerilo y 200 mg de cera de abeja en un baño de agua a 70°C y se disolvieron. Se preparó la disolución por triplicado.

Se retiraron tres de las disoluciones del baño de agua, se añadió el componente medicinalmente activo preparado como micropartículas que tenían un diámetro de partícula medio de 1,98 μm a las disoluciones en cantidades de 937,5 mg, 1875 mg y 3750 mg, respectivamente, se dejaron enfriar las mezclas con agitación hasta que la temperatura de las mezclas se volvió temperatura ambiente y entonces se realizó la dispersión mediante

5 ultrasonificación durante 1 minuto a temperatura ambiente para preparar suspensiones que tenían 3 clases de concentraciones de componente medicinalmente activo. Se llenó cada una de estas suspensiones en cápsulas de gelatina n.º 00 en un volumen de 0,8 ml cada una y se recubrieron las cápsulas con película entérica (HPMCP: ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, calidad: HP-55) usando una máquina de recubrimiento Doria (Powrex). Las cantidades de los contenidos de las suspensiones llenadas en las cápsulas con recubrimiento entérico se muestran en la tabla 2 mencionada a continuación junto con las obtenidas en los ejemplos 5 a 13 descritos a continuación.

Ejemplos 5 a 7: Preparación de cápsulas con recubrimiento entérico (diámetro de partícula medio de componente medicinalmente activo: 3,88 µm)

10 Se prepararon cápsulas con recubrimiento entérico que contenían suspensiones que tenían tres clases de concentraciones de componente medicinalmente activo mostradas en la tabla 2 mencionada a continuación de la misma manera que en los ejemplos 2 a 4 usando el componente medicinalmente activo preparado como micropartículas que tenían un diámetro de partícula medio de 3,88 µm.

Ejemplos 8 a 10: Preparación de cápsulas con recubrimiento entérico (diámetro de partícula medio de componente medicinalmente activo: 9,59 µm)

15 Se prepararon cápsulas con recubrimiento entérico que contenían suspensiones que tenían tres clases de concentraciones de componente medicinalmente activo mostradas en la tabla 2 mencionada a continuación de la misma manera que en los ejemplos 2 a 4 usando el componente medicinalmente activo preparado como micropartículas que tenían un diámetro de partícula medio de 9,59 µm.

20 Ejemplos 11 a 13: Preparación de cápsulas con recubrimiento entérico (diámetro de partícula medio de componente medicinalmente activo: 19,76 µm)

Se prepararon cápsulas con recubrimiento entérico que contenían suspensiones que tenían tres clases de concentraciones de componente medicinalmente activo mostradas en la siguiente tabla 2 de la misma manera que en los ejemplos 2 a 4 usando el componente medicinalmente activo preparado como micropartículas que tenían un diámetro de partícula medio de 19,76 µm.

25 [Tabla 2]

Contenidos de suspensiones en cápsulas con recubrimiento entérico

Ejemplo	2, 5, 8, 11	3, 6, 9, 12	4, 7, 10, 13
Componente medicinalmente activo (mg)	937,5	1875	3750
Monoestearato de glicerilo (mg)	200	200	200
Cera de abeja (mg)	200	200	200
Panasate (ml)	20	20	20
Concentración de componente medicinalmente activo (mg/ml)	46,875	93,75	187,5

Ejemplos 14 a 16: Preparación de cápsulas blandas de una pieza (diámetro de partícula medio de componente medicinalmente activo: 1,98 µm)

30 Se prepararon suspensiones que tenían tres clases de concentraciones de componente medicinalmente activo mostradas en la tabla 3 de la misma manera que en los ejemplos 2 a 4 usando el componente medicinalmente activo preparado como micropartículas que tenían un diámetro de partícula medio de 1,98 µm. Entonces se colocaron cada suspensión y una disolución de gelatina dentro de una máquina de fabricación de cápsulas blandas de una pieza provista con una boquilla de tubo doble, y se prepararon las cápsulas mediante el método de goteo en líquido. Se eliminó el aceite coagulado de las cápsulas resultantes de manera convencional, y se secaron las

35 cápsulas inmediatamente en una secadora de tambor para preparar cápsulas blandas de una pieza que tenían un diámetro de 2,0 mm, una razón de película recubierta del 30% y un contenido por cápsula de aproximadamente 3 µl. Las cantidades de los contenidos en la suspensión se muestran en la siguiente tabla 3 junto con los obtenidos en los ejemplos 17 y 18.

40 Ejemplos 17 y 18: Preparación de cápsulas blandas de una pieza (diámetro de partícula medio de componente medicinalmente activo: 19,76 µm)

Se prepararon cápsulas blandas de una pieza que contenían suspensiones que tenían dos clases de concentraciones de componente medicinalmente activo mostradas en la siguiente tabla 3 de la misma manera que en los ejemplos 14 a 16 usando el componente medicinalmente activo preparado como micropartículas que tenían un diámetro de partícula medio de 19,76 µm.

45 [Tabla 3]

Contenidos de suspensiones en cápsulas blandas de una pieza

Ejemplo	14, 17	15, 18	16
Componente medicinalmente activo (g)	25	50	100
Monoestearato de glicerilo (g)	5	5	5
Cera de abeja (g)	5	5	5
Panasate (ml)	500	500	500
Concentración de componente medicinalmente activo (mg/ml)	50	100	200

Ejemplo 19: Medición de la tasa de excreción en heces del componente medicinalmente activo tras la administración oral de cápsulas con recubrimiento entérico a perros

Se administraron por vía oral las cápsulas con recubrimiento entérico preparadas en los ejemplos 2 a 13 en un número de 1 a 4 cápsulas como para ser una dosis de 150 mg del componente activo junto con 30 ml de agua purificada a perros beagle macho en ayunas durante la noche (peso corporal: de 10 a 15 kg, n = 3 para cada concentración de cada diámetro de partícula excepto para la concentración de 46,9 mg/ml del componente medicinalmente activo que tiene un diámetro de partícula medio de 19,76 μm , y la concentración de 93,8 mg/ml del componente medicinalmente activo que tiene un diámetro de partícula medio de 19,76 μm , para las que n = 5). Como ejemplo comparativo, se administró por vía oral de manera similar a los perros polvo triturado formado a partir de una mezcla del componente medicinalmente activo que tenía un diámetro de partícula medio de 1,98 μm y lactosa (se llenaron 300 mg de cada uno en cápsulas n.º 00, la dosis del componente activo era de 150 mg).

Se alimentó a los perros 7 horas tras la administración, y se dejó que los animales tuvieran agua a voluntad. Se recogieron las heces hasta 24 horas tras la administración, se prepararon como homogeneizado y entonces se les añadieron 0,5 ml de una disolución de hidrogenocarbonato de sodio 0,5 mol/l, y se extrajo la mezcla resultante con 2 ml de dietil éter. Se centrifugó el extracto, luego se secó la fase orgánica hasta endurecimiento a 40°C bajo un flujo de nitrógeno, y se disolvió el residuo en 0,5 ml de acetonitrilo. Se secó adicionalmente una porción de la disolución en un volumen de 10 μl hasta endurecimiento a 40°C bajo flujo de nitrógeno. Se disolvió la muestra de extracción resultante en 100 μl de acetonitrilo y se diluyó adicionalmente la disolución 10 veces, y se analizó mediante CL/EM/EM (método ESI catión). A partir de las áreas de los picos, se calcularon las cantidades del componente activo excretado en heces usando una curva de calibración, y se calcularon las tasas de excreción del componente activo en heces según la siguiente ecuación.

[Ecuación 1]

Tasa de excreción en heces = (Cantidad de componente activo en heces hasta 24 horas tras la administración (mg)) / (Cantidad de componente activo administrado por vía oral) x 100

Los promedios de las tasas de excreción en heces obtenidas para los grupos se muestran en la siguiente tabla 4. Los resultados representados como gráficos se muestran en la figura 1.

[Tabla 4]

Tasas de excreción en heces según el diámetro de partícula y la concentración en cápsulas con recubrimiento entérico

Diámetro de partícula medio	Concentración de componente activo (mg/ml)	Tasas de excreción en heces (promedio, %)	Desviación estándar
1,98 μm	46,9	12,27	8,64
	93,8	14,87	4,15
	187,5	22,37	13,32
3,88 μm	46,9	5,46	4,18
	93,8	26,61	25,75
	187,5	35,23	9,78
9,59 μm	46,9	8,88	9,48
	93,8	7,14	8,69
	187,5	22,74	9,03
19,76 μm	46,9	33,46	32,98
	93,8	43,86	17,16
	187,5	47,38	23,76
Polvo triturado de la mezcla con lactosa	-	58,13	3,00

Ejemplo 20: Medición de la tasa de excreción en heces de componente medicinalmente activo tras la administración oral de cápsulas blandas de una pieza a perros

Se administraron por vía oral las cápsulas blandas de una pieza preparadas en los ejemplos 14 y 15 mencionados anteriormente, concretamente, cápsulas blandas de una pieza que contenían el componente medicinalmente activo que tenía un diámetro de partícula medio de 1,98 μm a concentraciones de 50 mg/ml y 100 mg/ml, a una dosis de

20 mg o 100 mg a perros (n = 3 para cada dosis a cada concentración) de la misma manera que la del ejemplo 19, y se midieron las tasas de excreción en heces del componente medicinalmente activo. Los resultados se muestran en la siguiente tabla 5.

[Tabla 5]

- 5 Tasas de excreción en heces según el diámetro de partícula y la concentración en cápsulas blandas de una pieza

Diámetro de partícula medio	Concentración de componente activo (mg/ml)	Dosis (mg/perro)	Tasas de excreción en heces (promedio, %)	Desviación estándar
1,98 μm	50	20	14,18	9,30
		100	6,90	5,60
	100	20	26,20	2,40
		100	17,10	15,50

A partir de los resultados anteriores, se reveló que aunque el componente activo era apenas soluble en agua, la composición farmacéutica de la presente invención proporcionaba tasas notablemente inferiores de excreción en heces y biodisponibilidad superior en comparación con las cápsulas del ejemplo comparativo que contenía una mezcla con lactosa.

10 Aplicabilidad industrial

La composición farmacéutica de la presente invención tiene absorción potenciada de un componente medicinalmente activo en el tracto intestinal y biodisponibilidad notablemente mejorada. En particular, la composición es útil ya que puede lograrse biodisponibilidad y absorción intestinal extremadamente elevadas incluso cuando el componente medicinalmente activo es apenas soluble en agua.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para su uso mediante administración oral para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedad inflamatoria del intestino, que comprende una suspensión de micropartículas de un componente medicinalmente activo en un aceite base, en la que dichas micropartículas tienen un diámetro de partícula medio de 20 μm o menor, y en la que dicho componente medicinalmente activo es 5-[(2-cloro-6-fluorofenil)acetilamino]-3-(4-fluorofenil)-4-(4-pirimidinil)isoxazol o una sal fisiológicamente aceptable del mismo que tiene acción inhibidora de la p38MAP cinasa.
2. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que las micropartículas de componente medicinalmente activo tienen un diámetro de partícula medio de 10 μm o menor.
3. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que la suspensión contiene una o dos o más clases de aditivos farmacéuticos seleccionados del grupo que consiste en un agente de suspensión, una cera y un agente dispersante.
4. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que contiene el componente medicinalmente activo en una cantidad dentro del intervalo del 1 al 30% en masa basada en la masa total de la suspensión.
5. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que contiene el aceite base en una cantidad dentro del intervalo del 70 al 99% en masa basada en la masa total de la suspensión.
6. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el aceite base consiste en triglicéridos de ácidos grasos de cadena media.
7. Composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que puede obtenerse mediante la etapa de suspender las micropartículas de componente medicinalmente activo que tienen un diámetro de partícula medio de 20 μm o menor en el aceite base.

Fig. 1

