

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 920**

51 Int. Cl.:

A61K 47/48 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2012 E 12728232 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2726106**

54 Título: **Un complejo de tomoxiprol amorfo y ciclodextrina con una rápida velocidad de disolución y procedimiento para su preparación**

30 Prioridad:

01.07.2011 IT MI20111235

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

09.10.2015

73 Titular/es:

**FONDAZIONE ISTITUTO INSUBRICO DI RICERCA
PER LA VITA (50.0%)
Via Roberto Lepetit, 34
21040 Gerenzano (VA), IT y
FONDAZIONE CARIPLO (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MILANESE, ALBERTO;
NEBULONI, MARINO y
CARRANO, LUCIA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 547 920 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

Un complejo de tomoxiprol amorfo y ciclodextrina con una rápida velocidad de disolución y procedimiento para su preparación

Antecedentes tecnológicos

5 El tomoxiprol, 2-(4-metoxifenil)-3-(1-metiletil)-3H-naft[1,2-d]imidazol (anteriormente indicado como MDL 035) es un compuesto que pertenece a la clase de los inhibidores de la ciclooxigenasa 2, con actividad analgésica, antiinflamatoria, antiartritis. La eficacia del tomoxiprol contra dichos trastornos se ha demostrado en estudios con animales. En contraste con la mayoría de los fármacos utilizados clínicamente, las dosis activas del compuesto están desprovistas de actividad ulcerogénica (P. Schiatti et al. *Arzneim. - Forsch / Drug Res* 1986, 36, 102-109; Véase también el documento EP 0 012 866 A1)

10 Los estudios farmacocinéticos han demostrado que un porcentaje substancial del tomoxiprol administrado por vía oral se absorbe y da concentraciones adecuadas en la sangre que duran varias horas. Sin embargo, la absorción es lenta, alcanzando la concentración máxima de la substancia en la sangre más de una hora después de la administración (A. Bernareggi et al. *J. Liquid Chromatography* 1984, 7, 2093-2101). Debido a su alta lipofilia el tomoxiprol a menos que se ionice es prácticamente insoluble en agua. Es una base débil: a valores de pH inferiores a 2 se ioniza parcialmente y es moderadamente soluble en agua. La velocidad de disolución es lenta, debido a las propiedades físicas de la forma cristalina (Forma I) en la que el compuesto se ha obtenido hasta ahora. La XRPD de los cristales se muestra en la Fig.1.

15 Dado que la molécula presenta buenas características de penetración de la membrana, su lenta velocidad de disolución en los fluidos gástricos parece ser responsable de su lenta absorción y, en consecuencia de un inicio retrasado de la acción.

El principal uso previsto del tomoxiprol es como analgésico, para el tratamiento de enfermedades como el dolor dental, dolor post-traumático, dolor de cabeza y dismenorrea. Un rápido inicio de la acción terapéutica con el consiguiente alivio del dolor es un aspecto importante del tratamiento médico de dichas enfermedades.

20 La presente invención se refiere a diferentes enfoques para obtener una velocidad de disolución más rápida de la molécula en condiciones que simulan jugo gástrico, y por consiguiente una más rápida absorción del fármaco.

Primer enfoque: forma amorfa o nuevas formas cristalinas.

25 La lenta velocidad de disolución de los cristales de la Forma I de tomoxiprol (ilustrada en la Fig. 2) es debida a sus características físicas: baja humectabilidad superficial (ángulo de contacto con agua 81° a cualquier pH) y una alta estabilidad de la red cristalina, como se demuestra por el punto de fusión (165°C). Los intentos de obtener diferentes formas cristalinas que consisten en disolver la muestra en un disolvente e inducir la precipitación enfriando o concentrando la disolución fracasaron. Se usaron varios disolventes, tales como acetona, etanol anhidro, cloruro de metileno. En todos los casos se observó la Forma I cristalina, punto de fusión 165°C (determinado por DSC, véase el gráfico dado en la Fig. 5).

30 Sorprendentemente, mientras que en etanol anhidro cristalizó la Forma I, en etanol 96% se obtuvo un sólido que consiste principalmente en una nueva forma (Forma II). Se prepararon cristales puros de la nueva forma disolviendo la muestra en metanol, añadiendo agua para precipitar el compuesto y retirando metanol a vacío. La Forma II en DSC se caracteriza por un punto de fusión de 155°C, seguido de recristalización a Forma I y subsecuente fusión a 165°C. Como se predice por los resultados de DSC, la Forma II es inestable e incluso a temperatura ambiente se transforma lentamente en Forma I.

35 Es sabido que la forma amorfa de un producto tiene una velocidad de disolución mucho más rápida que la de la estructura cristalina. Esto es debido al hecho de que las formas amorfas tienen mayor superficie específica y su energía de red es mucho más débil que en los cristales. Dichos factores influyen en la velocidad de disolución pero no en la solubilidad absoluta de las diferentes estructuras físicas, que depende de otros factores, principalmente del grado de ionización de la substancia.

40 Se realizaron intentos de preparar la forma amorfa disolviendo la muestra en un disolvente y obteniendo una rápida precipitación por adición lenta de un disolvente en el que el tomoxiprol no es soluble. Por adición de agua a disoluciones de etanol o acetona, o de éter de petróleo a disoluciones de cloroformo o diclorometano, se produjeron siempre cristales de la Forma I. Disolviendo tomoxiprol en metanol y por adición de agua se obtuvieron los anteriormente descritos cristales de la Forma II.

45 El único resultado positivo, formación de una forma amorfa, se obtuvo por medio de una técnica diferente, que consiste en la evaporación instantánea de una disolución de tomoxiprol. Una disolución de tomoxiprol en etanol se evaporó instantáneamente por secado por pulverización. Se obtuvo una capa amorfa vítrea de tomoxiprol. Sin embargo, la substancia era muy inestable y en corto tiempo se transformaba en cristales de Forma I. Por consiguiente parece que la forma amorfa del compuesto es intrínsecamente inestable.

Segundo enfoque: complejos de tomoxiprol con ciclodextrinas

La bibliografía científica y las patentes informan de muchos ejemplos de incrementar la solubilidad en agua de fármacos formando complejos o aductos de compuestos con ciclodextrinas. Sin embargo, en general, se obtiene solubilidad significativamente mejorada solo con altas relaciones molares de ciclodextrina/substancia activa. En muchos ejemplos, se usan disoluciones de más de 10% (peso/vol) de ciclodextrina para obtener una solubilidad significativa del fármaco (T. Loftsson et al. J. Pharm. Sc. 1996, 85, 1097-1025). Dichas relaciones fármaco/ciclodextrina son apropiadas para la administración parenteral o para gotas acuosas para los ojos pero la alta cantidad relativa de ciclodextrina con respecto a fármaco las hacen técnicamente inapropiadas para la preparación de comprimidos o cápsulas para administración oral.

En la práctica farmacéutica industrial y en el uso comercial, incluyendo la conformidad de los pacientes, se imponen límites para el tamaño de los dispositivos de suministro oralmente. En general, el contenido total de ingredientes activos de un comprimido o cápsula, preferentemente, no debe exceder del peso de un gramo.

Otra propiedad publicada de los complejos fármaco/ciclodextrina es la estabilización de las formas en estado sólido amorfo o cristalino de producto activo.

Sin embargo, el estado de la técnica muestra que en la mayoría de los casos la estabilización de una forma amorfa de una sustancia se obtiene con una relación molar de ciclodextrina/substancia mayor de 2. Como ejemplo en el documento US 2006/0135473 se informa de que el complejo beta-ciclodextrina/piroxicam con relación molar 2,5:1 muestra el mejor rendimiento de estabilización y velocidad de disolución.

Otra enseñanza derivable del estado de la técnica es que en varios casos no es posible obtener aductos sustancia/ciclodextrina en los que la sustancia esté totalmente presente en forma amorfa (M.N. Reddy et al. AAPS J. 2004, 6, 68-86; S. Rawat et al. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2004, 57, 263-267). Por ejemplo, en dichos documentos se muestra que varios métodos diferentes de preparar un complejo de celecoxib/beta-ciclodextrina dieron solo mezclas de celecoxib cristalino y aductos amorfos. Además, no siempre la formación de un complejo de sustancia activa/ciclodextrina estabiliza la forma amorfa de la sustancia activa (F. Hirayama et al. Pharm. Res. 1994, 11, 1776-70, PubMed 7899242). En este documento se describe que el complejo de nifedipina/2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina, en lugar de estabilizar la sustancia en su forma amorfa, acelera su conversión a una forma cristalina. El documento EP 1219306 A describe composiciones que comprenden ciclodextrinas y fármacos de desprendimiento de NO en los que el fármaco está unido a un radical no desprendimiento de NO.

Aunque el tomoxiprol se menciona entre un grupo extremadamente grande de compuestos que se pueden unir a un radical de desprendimiento de NO y a continuación combinar con ciclodextrina, este documento no contiene ninguna descripción de un complejo y método para su preparación en el que la relación molar entre la sustancia activa y ciclodextrina tiene un valor predeterminado y no proporciona ninguna indicación o pista o sugerencia para preparar un complejo estable en el que el tomoxiprol esté contenido en una relación molar de casi 1:1 con 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina.

35 Descripción de la invención

Esta invención se refiere a la preparación de un complejo de tomoxiprol-ciclodextrina amorfo estable con relación molar de casi 1:1, que presenta una rápida velocidad de disolución a pH ácido. En particular, esta invención se refiere a la preparación y uso de un complejo en el que el tomoxiprol amorfo se estabiliza formando un complejo con una cantidad aproximadamente equimolecular de 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina, apropiada para preparar dispositivos para administración oral, tales como comprimidos o cápsulas, y que presenta una velocidad de disolución en una disolución acuosa tamponada a pH ácido que es notablemente más rápida que la de la Forma I cristalina de tomoxiprol.

Los experimentos para la preparación de complejos se han realizado con varias ciclodextrinas según técnicas conocidas o introduciendo una modificación racional en base a resultados previos. Después de varios intentos fracasados, se ideó un método descrito con detalle aquí a continuación, por el que se obtuvo un complejo amorfo estable de tomoxiprol con 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina.

En general se disolvieron relaciones molares de 1:1 a 1,5:1 de los reactantes en disolventes tales como alcoholes, piridina, tetrahidrofurano, butanol, solos o mezclados con agua. Por evaporación del disolvente y enfriamiento, se obtuvieron sólidos de varias composiciones. Se usó cromatografía de capa fina para analizar la composición de los productos: usando un eluyente apropiado se reveló tomoxiprol libre por la presencia de un punto fluorescente bajo luz UV, que migraba cerca del frente del disolvente. La presencia de un complejo se reveló por un punto fluorescente que permanecía con la ciclodextrina en la línea de salida de la cromatografía. El porcentaje de tomoxiprol, en las mezclas o en los complejos se determinó por análisis UV cuantitativo.

Se realizaron varios experimentos haciendo reaccionar 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina con tomoxiprol en mezclas de disolventes en diferentes condiciones. Los resultados eran generalmente insatisfactorios. El análisis de TLC reveló que algunos de los productos eran mezclas de ciclodextrina y microcristales de tomoxiprol, u otras mezclas amorfas de ciclodextrina y tomoxiprol. Unos pocos aparecieron – como compuestos por ciclodextrina que contiene

una pequeña cantidad del complejo deseado.

Una práctica común para la preparación de complejos de sustancia/ciclodextrina, consiste en disolver los dos componentes en un disolvente o mezcla de disolventes apropiados y a continuación concentrar la disolución por evaporación a presión reducida. Una explicación de los fracasos de los intentos mencionados anteriormente podría ser que el tomoxiprol es generalmente menos soluble que la 2-hidroxi-propil-beta-ciclodextrina en disolventes polares. La concentración a presión reducida substancialmente rebaja la temperatura de la disolución provocando la precipitación parcial de tomoxiprol. Por lo tanto, se ha ideado un método para evaporar rápidamente los disolventes sin enfriar la disolución.

Según el método de la invención se añaden tomoxiprol y 2-hidroxi-propil-beta-ciclodextrina (HPBCD) en relaciones molares que varían de 1:1 a 1:1,5 a etanol y la mezcla se calienta a 30-40°C para obtener una disolución transparente que se evapora a continuación rápidamente a presión atmosférica en una corriente de aire caliente (40-50°C), hasta que se forma un sólido amorfo. Los productos de las diferentes preparaciones se recogen y secan a vacío. El contenido de tomoxiprol en las muestras, como se determina por la extinción de luz UV a 328 nm está en el intervalo de 17% a 17,5% en peso. En el complejo tomoxiprol/HYPBCD con relación molar 1:1 el contenido calculado de tomoxiprol es 18,6% en peso. Por lo tanto, las muestras parecen estar constituidas por dicho complejo con un grado de pureza en el intervalo de 90 a 93% (en peso). El lavado adicional del producto obtenido con un disolvente capaz de retirar ciclodextrina sin reaccionar da un complejo en el que la relación es de casi 1:1 como se muestra en el Ejemplo 1. El complejo muestra una velocidad de disolución notablemente más rápida en comparación con los cristales de tomoxiprol de la Forma 1.

La velocidad de disolución de cristales de tomoxiprol de la Forma 1 y del complejo se ilustran en la Fig. 2 y Fig. 6, respectivamente.

En la siguiente Tabla 1 se dan las concentraciones de las sustancias en los diferentes tiempos obtenidas con el método descrito en el Ejemplo 2, los resultados del cual se representan en la Fig. 2 y Fig. 6.

Tabla 1

Velocidad de disolución de cristales de tomoxiprol y complejo tomoxiprol/HPBCD							
Sustancia (mg/ml disueltos)	Tiempo (min)						
	0,5	2	4	6	8	10	12
Cristales de tomoxiprol	1	3	4	-	4,9	-	5,2
Complejo tomoxiprol/HPBCD	2,5	4	5	-	5,1	-	5,1

La concentración de saturación en las condiciones dadas en el Ejemplo 2 es de alrededor de 5 mg/ml.

La concentración observada con el complejo a los 0,5 min es 2,5 mg/ml, o 50% de la cantidad soluble total. La concentración determinada al mismo tiempo con cristales de tomoxiprol es 1 mg/ml o 20% de la cantidad soluble. La concentración de saturación se alcanza después de 4 min con el complejo y de por encima de 8 min con cristales de tomoxiprol.

Para evaluar si la más rápida velocidad de disolución observada para el complejo de hecho corresponde a una más rápida absorción in vivo, se ha comparado el comportamiento farmacocinético de tomoxiprol (TMX) y del complejo tomoxiprol-2-hidroxi-beta-ciclodextrina (TMX/HPBCD) en ratas.

Diseño experimental: Se han usado dos grupos de cuatro ratas cada uno. A las ratas de cada grupo se les dio oralmente una dosis de 5 mg/kg de tomoxiprol o una dosis de complejo tomoxiprol-2-hidroxi-propil-beta-ciclodextrina que corresponde a 5 mg/Kg de sustancia activa. Los compuestos de ensayo se han administrado en forma de suspensión en methocel al 0,5% (K15, The Dow Chemical Co.) preparada inmediatamente antes de la administración. Se recogieron muestras de sangre a 0,3, 0,6, 1, 1,5, 2 y 6 horas, y se separó el plasma por centrifugación. El procesamiento del plasma y los análisis de HPLC se realizaron como se describe previamente (A. Bernareggi et al. J. liquid chromatography 1984, 7, 2093-2101). Los parámetros farmacocinéticos calculados de los niveles en plasma de tomoxiprol observados con las dos formulaciones se dan en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2

Comparación del comportamiento farmacocinético de tomoxiprol y complejo tomoxiprol-2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina (TMS/HPBCD)				
Formulación	Tmax (min)	Cmax (mg/l)	AUC _(20-40 min) (mg.h/l)	AUC _(0-6 h) (mg.h/l)
TMX	90	0,22	0,046	1,17
TMX/HPBCD	40	0,36	0,118	1,23

5 La más rápida absorción del tomoxiprol complejo se demuestra por la máxima concentración hemática, 0,36 mg/l a los 40 min frente a la máxima concentración hemática (Cmax) observada con cristales de tomoxiprol, 0,22 mg/l a los 90 min. Además, como se demuestra por los valores de AUC_(20-40 min) (área bajo la curva de 20 a 40 min), la absorción del complejo en el intervalo 20-40 min es 0,118 mg.h/l que es 2,55 veces la de los cristales de tomoxiprol (0,046 mg.h/l).

10 Como se esperaba, no hay diferencia significativa en la cantidad total absorbida en plasma con las dos formulaciones, como se demuestra por la AUC_(0-6 h) (área bajo la curva de 0 a 6 h, 1,17 mg.h/l y 1,23 mg.h/l, respectivamente).

El complejo de tomoxiprol amorfo con 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina, según esta invención es muy estable: después de seis meses de almacenamiento a temperatura ambiente no se detectaron signos de formación de cristales de tomoxiprol.

15 El complejo es particularmente apropiado para la preparación según los métodos conocidos en la técnica de formas de dosificación farmacéutica oral, tales como comprimidos y cápsulas, especialmente para uso en el tratamiento de pacientes que necesitan la rápida absorción de tomoxiprol y rápido inicio de la acción terapéutica.

Según una realización preferida de esta invención, se proporcionan unidades de dosificación oral, tales como comprimidos y cápsulas, que tienen cada una un contenido del complejo de tomoxiprol amorfo con 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina aquí descrito que corresponde a de 50 a 150 miligramos de tomoxiprol

20 Ejemplos

Ejemplo 1: complejo tomoxiprol-2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina

25 Se disuelven 4 g de tomoxiprol (12 mmol) (Pm 316,4) y 21 g de 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina (15 mmol) (Aldrich Chemical Company, Pm promedio de 1380) en 150 ml de etanol. La disolución se calienta a 30-40°C durante 30 minutos para obtener una disolución transparente y a continuación se evapora rápidamente a presión atmosférica bajo una corriente de aire caliente a 40-50°C hasta que se forma un residuo sólido. El producto, secado a vacío a 60°C, aparece en forma de un polvo amorfo. El patrón de XRPD (Fig. 3) confirma la forma esencialmente amorfa de la muestra con unas pocas trazas de cristales de tomoxiprol. El espectro de infrarrojos del producto (Fig. 4B) está de acuerdo con la suposición de que el producto es esencialmente un complejo de inclusión equimolecular de tomoxiprol y 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina, mezclado con algo de ciclodextrina sin reaccionar. El contenido de tomoxiprol en la muestra es de aproximadamente 17% en peso. El contenido calculado para un complejo equimolecular es 18,8%. Esto indica que el producto está compuesto en un 90% (en peso) por el complejo equimolecular y en alrededor del 10% por ciclodextrina sin reaccionar. De hecho la eliminación de ciclodextrina por lavado con etanol frío produce un complejo casi puro con un título de tomoxiprol de alrededor del 18,5% correspondiente a una relación molar de tomoxiprol/ciclodextrina de casi 1:1.

35 En la Tabla 3 se dan las bandas de absorción de infrarrojos más características del complejo tomoxiprol-2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina en comparación con las del tomoxiprol.

Tabla 3

Bandas de absorción de infrarrojos características de tomoxiprol y complejo tomosiprol-2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina		
Condiciones experimentales		
Los espectros de FT-IR se registraron en estado sólido por el instrumento, Perkin Elmer - Spectrum Two, intervalo de barrido 4500-400 cm^{-1} , resolución 4 cm^{-1}		
TMX: tomoxiprol		
HPBCD: 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina		
TMX/HPBCD: complejo tomoxiprol-2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina		
Atribución	TMX cm^{-1}	TMX/HPBCD cm^{-1}
arom. ν CH	2964	3343
asim. ν CH ₃		
sim. ν (O-)CH ₃	2839	2927
	1607	1609
ν C=N y ν C=C	1575	
	1526	1526
δ asim. CH ₃	1457	1457
	1439	
	1420	
δ sim. CH ₃	1392	1370
	1361	
	1309	
	1293	
ν asim. C-O-C	1248	1250
		1150
	1117	
ν sim. C-O-C	1050	1081
	1019	1020
arom y CH	837	947
	801	838
	738	801
	718	752
	699	700
	613	
	575	
	524	575
		521

En el complejo TMX/HPBCD las bandas de absorción características de TMX no se detectan confirmando que los cristales originales de TMX no están presentes.

Además, las nuevas bandas a 2927, 1250 y 1150 cm^{-1} , no notablemente presentes en el espectro de TMX, confirman la presencia de enlaces de hidrógeno operativos entre el HPBCD y TMX.

5 Ejemplo 2: velocidad de disolución del complejo tomoxiprol-2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina.

La velocidad de disolución del complejo tomoxiprol-2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina obtenido en el Ejemplo 1 se determina por el siguiente método.

10 En un matraz provisto de agitador magnético se añaden 600 mg de complejo tomoxiprol-2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina (correspondientes a 100 mg de tomoxiprol) a 10 ml de una disolución tampón de HCl-KCl de pH 1,5. Se recogen muestras de la suspensión a intervalos de tiempo, se clarifican por centrifugación y se determina la concentración de tomoxiprol en el sobrenadante transparente por absorción de UV a 328 nm.

La velocidad de disolución de los cristales de tomoxiprol se midió para fines de comparación. El método era el mismo que el descrito anteriormente, con la excepción de que se añadieron 100 mg de tomoxiprol en lugar de 600 mg de complejo tomoxiprol/HPBCD

15 Los resultados se ilustran en la Fig. 6 y la Fig. 2, respectivamente.

Las diferencias cuantitativas de los resultados ilustrados en dichas figuras se dan en la Tabla 1 y confirman una velocidad de disolución más rápida del complejo comparada con la de los cristales de tomoxiprol de la Forma I.

Dibujos

Fig. 1: Patrón de XRPD de cristales de tomoxiprol de la Forma I

20 El ensayo de difracción de rayos X de polvo (XRPD) se llevó a cabo con un instrumento MINIFLEX (Rigaku); el tubo tiene un ánodo de cobre, con una intensidad de corriente de 15 mA y un voltaje de 30 kV; la radiación estaba constituida por $K_{\alpha 1}$ (1,540562 Å) y $K_{\alpha 2}$ (1,544398 Å); se usó un filtro de níquel para la supresión de la radiación K_{β} (1,392218 Å). Eje vertical: Intensidad (cps); eje horizontal: 2-theta en grados.

Fig. 2: Velocidad de disolución de tomoxiprol en tampón de pH 1,5;

25 Eje vertical: concentración de tomoxiprol (mg/ml); eje horizontal: tiempo (minutos).

Fig. 3: patrón de XRPD del complejo tomoxiprol-2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina;

30 El ensayo de difracción de rayos X de polvo (XRPD) se llevó a cabo con un instrumento MINIFLEX (Rigaku); el tubo tiene un ánodo de cobre, con una intensidad de corriente de 15 mA y un voltaje de 30 kV; la radiación estaba constituida por $K_{\alpha 1}$ (1,540562 Å) y $K_{\alpha 2}$ (1,544398 Å); se usó un filtro de níquel para la supresión de la radiación K_{β} (1,392218 Å). Eje vertical: Intensidad (cps); eje horizontal: 2-theta en grados.

Fig. 4A y 4B: Espectro de infrarrojos de tomoxiprol y complejo tomoxiprol-2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina;

Eje vertical: % de transmisión (% T); eje horizontal: frecuencia (cm^{-1})

Los métodos y las condiciones empleadas se dan en la Tabla 2. Los comentarios relevantes se dan también en la misma tabla.

35 Fig. 5: Gráfico de Calorimetría Diferencial de Barrido de tomoxiprol, 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina y complejo tomoxiprol-2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina.

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) se llevó a cabo con un DSC 821 (Mettler-Toledo) depositando las muestras en una bandeja de aluminio abierta, cubierta. La velocidad de calentamiento se estableció a 10°C/min, bajo flujo de nitrógeno a 30 ml/min.

40 Eje vertical: $(W/g)^{-1}$; eje horizontal: temperatura (°C).

Fig. 5A - comportamiento térmico del tomoxiprol. Se observa una fuerte absorción de energía a 165-167°C, debido a la fusión de cristales de tomoxiprol.

Fig. 5B - comportamiento térmico de la 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina. Se observa una absorción de energía gradual desde temperatura ambiente hasta 120°C que corresponde a una endoterma de desolvatación.

45 Fig. 5C - comportamiento térmico del complejo tomoxiprol-2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina. Se observa una endoterma de desolvatación desde la temperatura ambiente hasta 130°C. No se detecta pico relacionado con tomoxiprol lo que demuestra que esta substancia está unida en forma amorfa a la matriz.

Fig. 6: Velocidad de disolución del complejo tomoxiprol-2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina.

Eje vertical: concentración de tomoxiprol (mg/ml); eje horizontal: tiempo (min).

Para una comparación cuantitativa con el tiempo de disolución de tomoxiprol véase la Tabla 1.

REIVINDICACIONES

1. Un complejo de tomoxiprol con 2-hidroxiopropil beta-ciclodextrina en el que el tomoxiprol está estabilizado en la forma amorfa y la relación molar entre tomoxiprol amorfo y 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina varía de 0,9:1 y 1:1.
- 5 2. Un complejo según la reivindicación 1, que es un complejo de tomoxiprol con 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina en el que el tomoxiprol está estabilizado en la forma amorfa y el contenido de tomoxiprol varía de 17 a 18,5% en peso.
3. Un complejo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 que muestra los siguientes picos de absorción de IR (cm^{-1}) 3343, 2927, 1609, 1526, 1457, 1370, 1250, 1150, 1081, 1020, 947, 838, 801, 752, 700, 575, 521.
- 10 4. Un método para producir un complejo de tomoxiprol amorfo con 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3, que comprende disolver tomoxiprol y 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina en proporción molar de 1:1 a 1:1,5 en etanol, calentar la mezcla a 30-40°C para obtener una disolución transparente, evaporar rápidamente la mezcla de reacción a presión atmosférica bajo una corriente de aire caliente a 40-50°C hasta que se forma un residuo sólido, secar el residuo a vacío y, opcionalmente, lavar el polvo amorfo obtenido con etanol frío.
- 15 5. Un complejo de tomoxiprol amorfo con 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3 para su uso como un medicamento.
6. Un complejo para su uso según la reivindicación 5 en el que el medicamento es un agente analgésico, antiinflamatorio y antiartrítico.
- 20 7. Una composición farmacéutica que contiene como ingrediente activo un complejo de tomoxiprol amorfo con 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3.
8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 7, que es una forma de dosificación farmacéutica oral.
9. Una forma de dosificación farmacéutica oral según la reivindicación 8 que es un comprimido o cápsula.
- 25 10. Un comprimido o una cápsula según la reivindicación 9 que tiene un contenido del complejo de tomoxiprol amorfo con 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3 que corresponde a de 50 a 150 miligramos de tomoxiprol.
11. Un complejo de tomoxiprol amorfo con 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 3 para su uso como un medicamento para tratar el dolor.
- 30 12. Un complejo de tomoxiprol amorfo con 2-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina para uso según la reivindicación 11, en el que se necesita una rápida absorción de tomoxiprol y rápido inicio de la acción terapéutica.

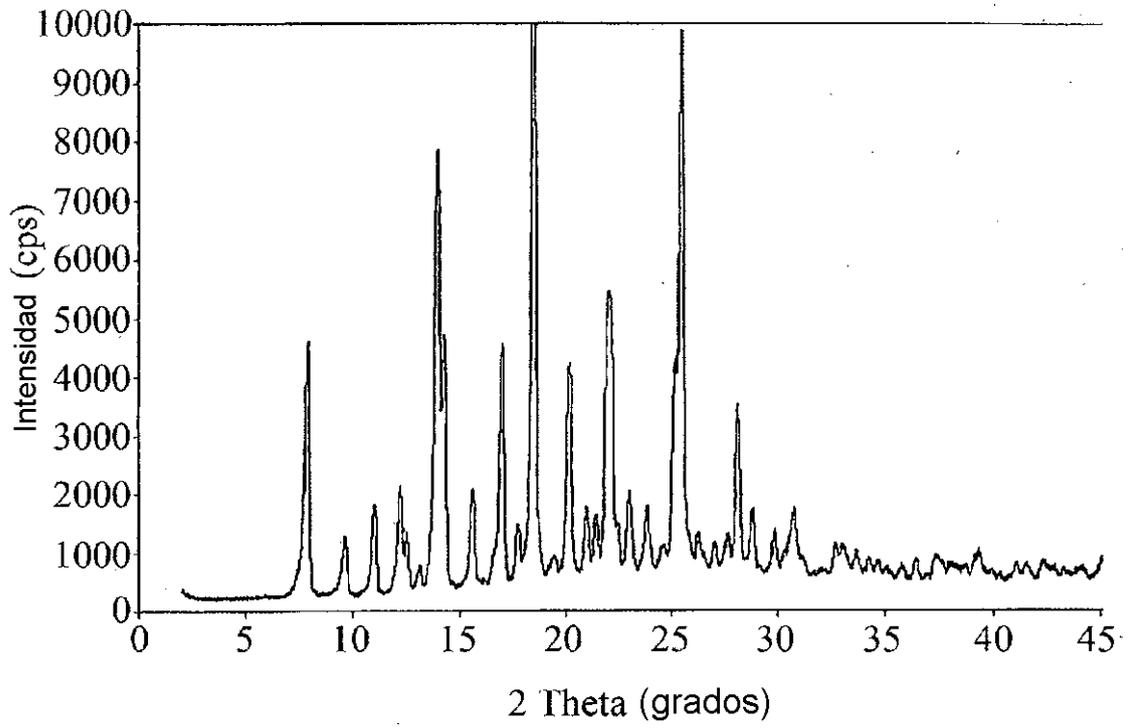


Fig. 1

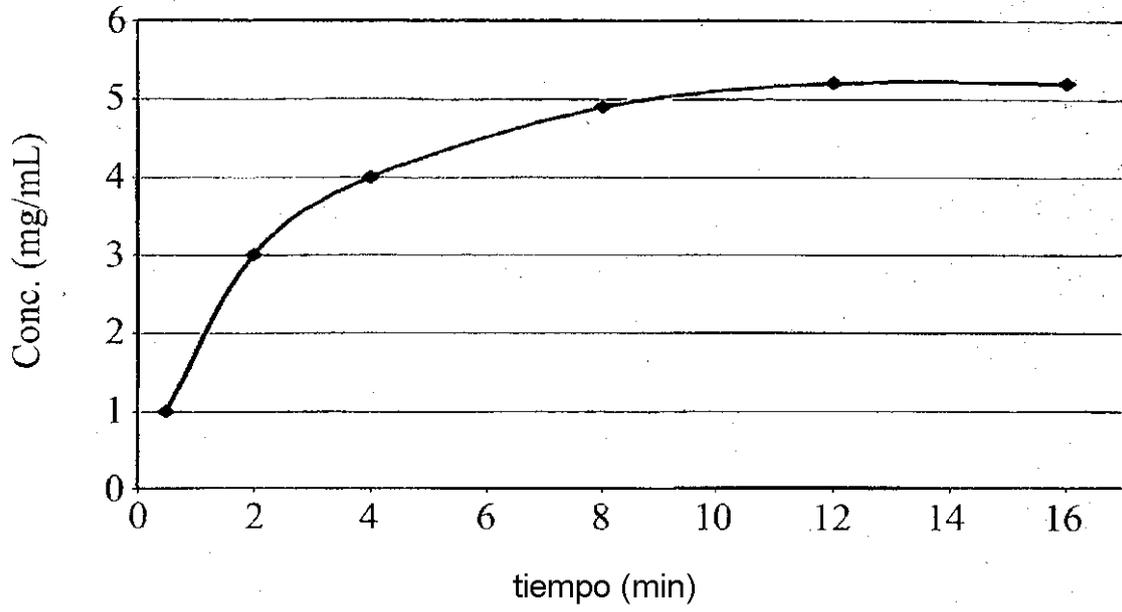


Fig. 2

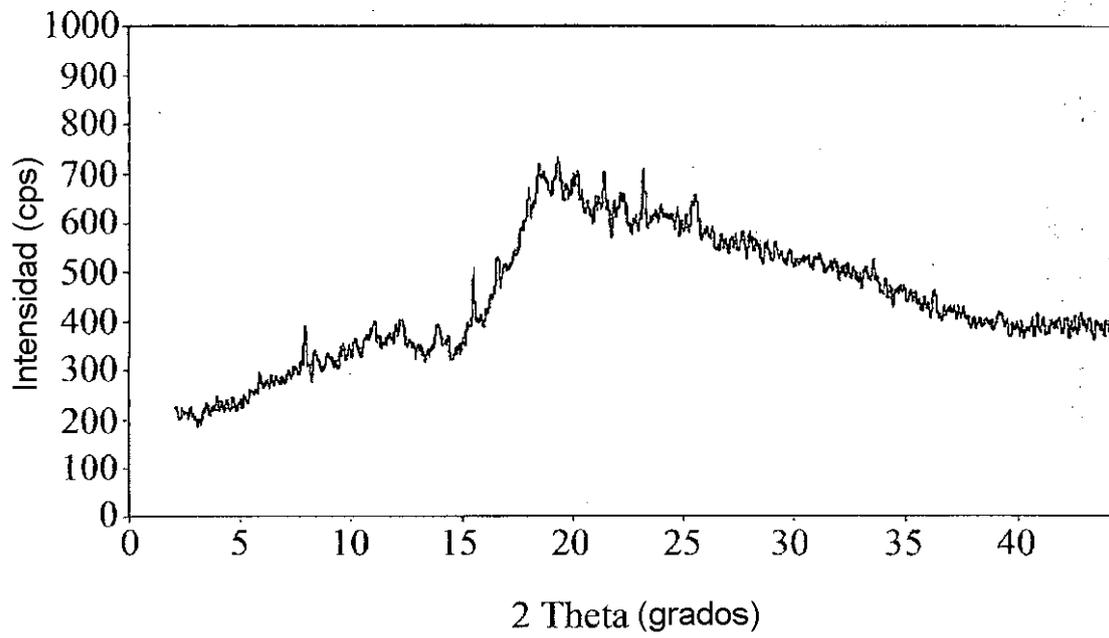


Fig. 3

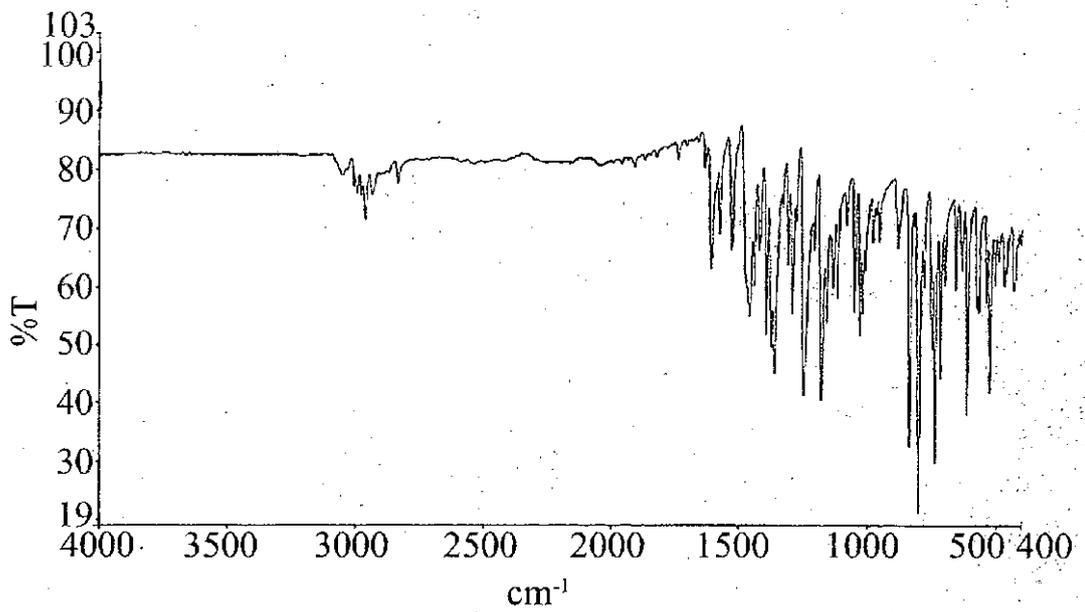


Fig. 4A

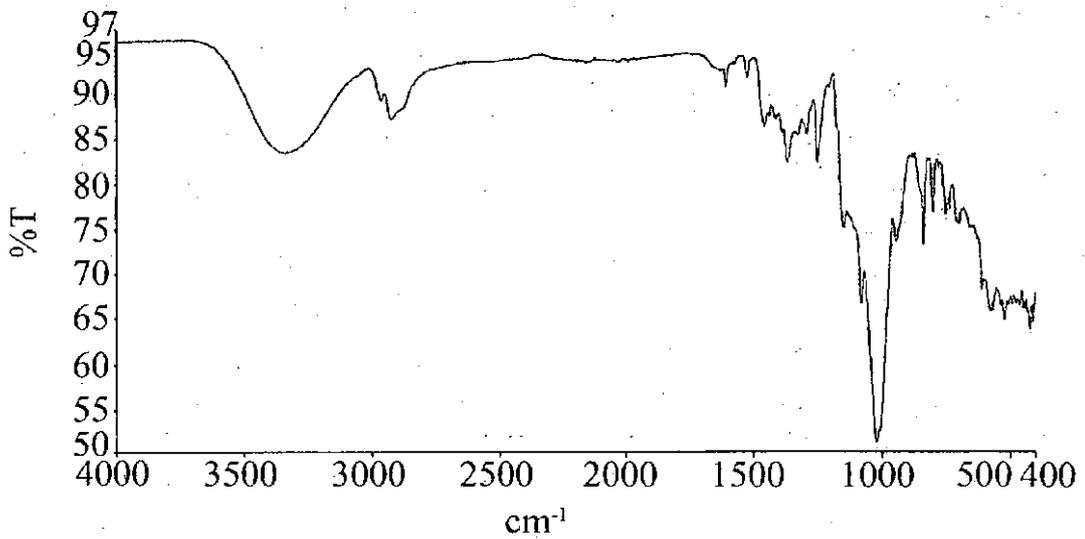


Fig. 4B

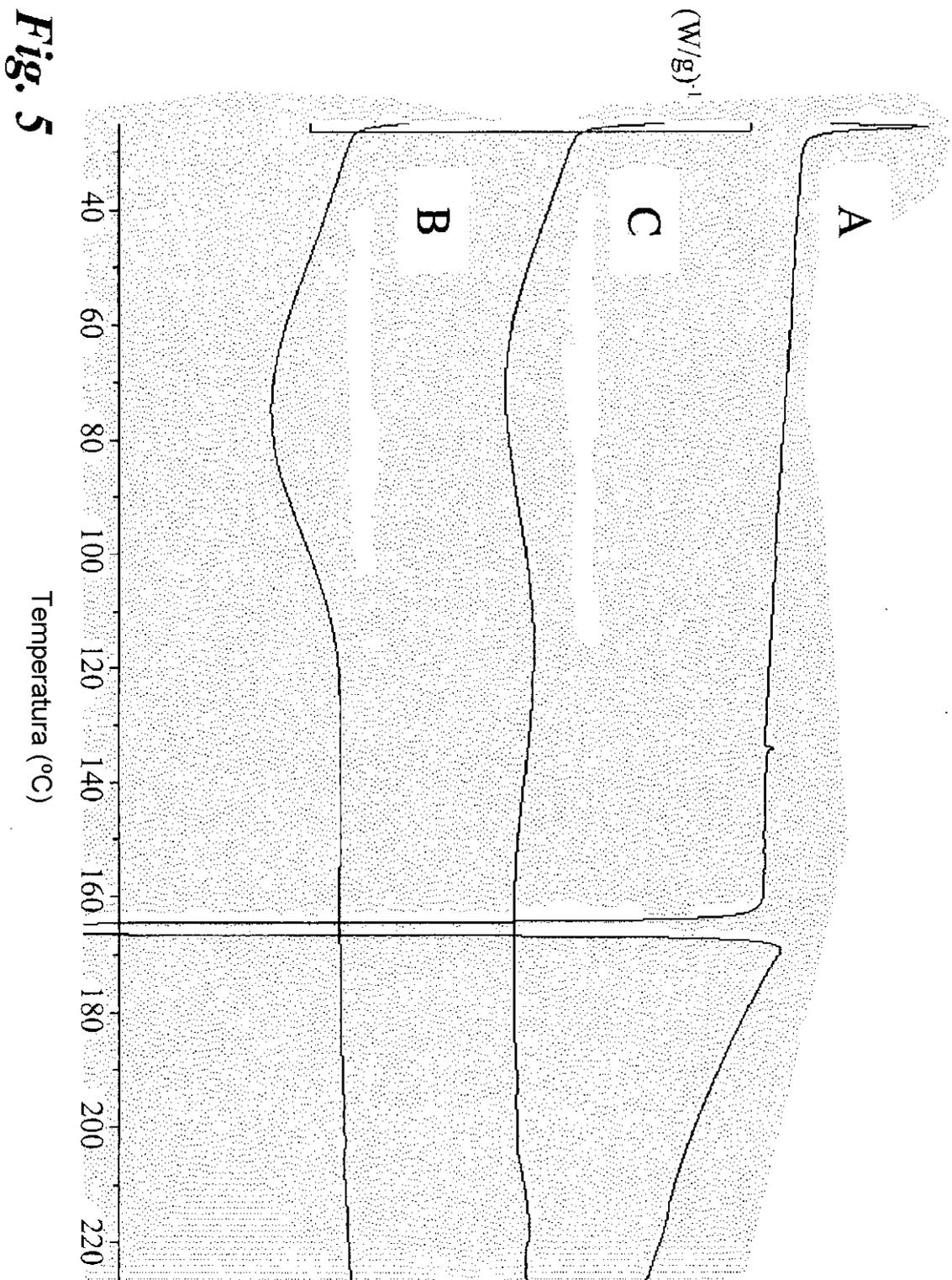


Fig. 5

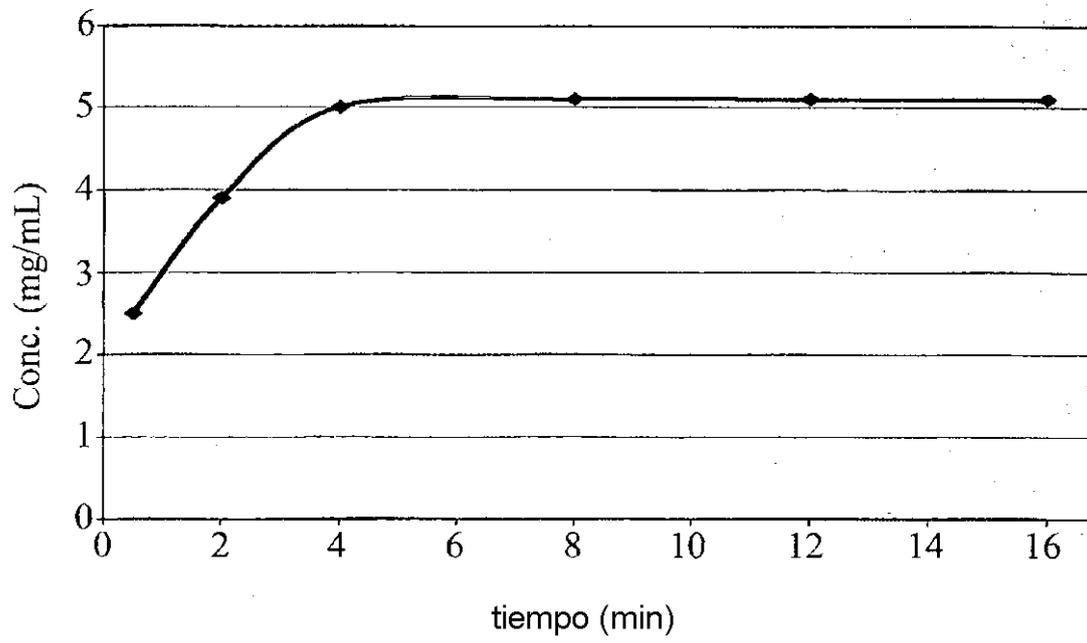


Fig. 6