

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 727**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.08.2011 PCT/EP2011/063602**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.02.2012 WO12019989**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2011 E 11746215 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2603206**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de antagonistas del receptor metabotrópico de glutamato 5 (MGLU5)**

30 Prioridad:

**11.08.2010 US 372693 P**

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

**12.04.2017**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
Grenzacherstrasse 124  
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CHATTERJI, ASHISH;  
HUANG, JINGJUN;  
KOENNINGS, STEPHANIE;  
LINDENSTRUTH, KAI;  
SANDHU, HARPREET K. y  
SHAH, NAVNIT HARGOVINDAS**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 608 727 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas de antagonistas del receptor metabotrópico de glutamato 5 (MGLU5)

- 5 La presente invención proporciona una composición compuesta por múltiples partículas, de liberación modificada para un fármaco poco soluble en agua que contiene el compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina y sus sales farmacéuticamente aceptables, un polímero controlador de la velocidad y un polímero que se disuelve en función del pH.
- 10 La composición adopta la forma de un gránulo de matriz.
- Los antagonistas del mGlu5 pueden existir en forma amorfa, en forma solvatada o en forma de dispersión sólida, en forma de co-cristales o complejos con otros ingredientes.
- 15 Muchas entidades químicas son poco solubles en agua y poseen una solubilidad dependiente del pH. Esta baja solubilidad levanta obstáculos significativos al desarrollo de un perfil farmacocinético (PK) reproducible del medicamento que a su vez afecta la eficacia *in vivo* y a la seguridad del fármaco.
- Hay varias dificultades técnicas para el desarrollo de compuestos ligeramente básicos y poco solubles. Estas dificultades incluyen la inundación de fármaco (dose dumping), debida a la alta solubilidad del compuesto en el líquido gástrico. La poca solubilidad y la velocidad inadecuada de disolución en el intestino se traducen en una baja absorción y biodisponibilidad. La poca solubilidad se traduce también en una gran variabilidad de la farmacocinética entre sujetos y dentro de un mismo sujeto, lo cual requiere un margen de seguridad más amplio. Además, el efecto en la biodisponibilidad y los perfiles PK complica el régimen de dosificación.
- 20 Se conocen diversas tecnologías de liberación modificada, por ejemplo, comprimidos de matriz, gránulos, bomba osmótica, etc. Estas tecnologías se han desarrollado principalmente para la aportación controlada de compuestos solubles en agua. Sin embargo, a menudo resultan inadecuadas para fármacos poco solubles o prácticamente insolubles, debido a su baja solubilidad y a la variabilidad de su liberación en el tracto GI.
- 30 La aparición de nuevos agentes terapéuticos y una mejor comprensión no solo de la farmacocinética, sino también de las necesidades fisiológicas de los pacientes, hacen más compleja la búsqueda de una aportación controlada del fármaco. Por ejemplo, en el caso de los compuestos ligeramente básicos, poco solubles en agua, cuya solubilidad depende en gran manera del pH, se ha conseguido un éxito muy limitado en cuando a proporcionar la mejora adecuada en los perfiles reproducibles de fármaco en plasma dentro del marco terapéutico. El éxito limitado que se ha conseguido en estos intentos guarda relación principalmente con un perfil de solubilidad muy dependiente del pH y una solubilidad extremadamente baja en los líquidos fisiológicos intestinales. El éxito de la entrega controlada de este tipo de compuestos depende de la mejora de la velocidad de liberación del fármaco en el líquido intestinal, un perfil de liberación dependiente del pH no solo en el líquido gástrico, sino también intestinal y de la variación mínima entre sujetos y dentro de un mismo sujeto en cuanto a la liberación/absorción del fármaco.
- 35 Se han desarrollado diversas tecnologías de aportación farmacológica para abordar estos temas. Cada una de estas tecnologías tiene ciertos inconvenientes para el desarrollo de una composición farmacológica que tenga una disolución independiente del pH.
- 45 Un método de este tipo aplica un recubrimiento polimérico entérico de liberación retardada para reducir la inundación de fármaco. En general, en esta estrategia se aplica una capa fina de polímero entérico para retrasar la liberación del fármaco hasta que alcance el tracto intestinal. La gran solubilidad del fármaco en el líquido gástrico de pH bajo proporciona una gran fuerza que impulsa la disolución y la difusión del fármaco. Sin embargo, esta estrategia provoca irritación local, absorción rápida, C<sub>máx</sub> elevado y efectos secundarios en el SNC. El problema asociado con esta tecnología es un perfil PK imprevisible, debido a la gran variación entre los sujetos y dentro de un mismo sujeto en cuanto al tiempo de tránsito gástrico y la incidencia que puedan tener los alimentos.
- Otra estrategia de composición para proporcionar una liberación independiente del pH de un fármaco ligeramente básico en el tracto GI consiste en incorporar ácidos orgánicos como modificadores microambientales del pH. Por ejemplo, se ha demostrado la liberación independiente del pH de fenoldopam de bolas (pellets) provistas de películas de recubrimiento insolubles. Sin embargo, estas composiciones presentan diversos aspectos, por ejemplo, la conversión de la sal, el control de la difusión de modificadores ácidos del pH de peso molecular pequeño y la potencial interacción de ácidos orgánicos con membranas, que dan lugar a perfiles de liberación sigmoideal.
- 60 Debido a su poca solubilidad en líquido intestinal, la absorción/biodisponibilidad de algunos compuestos está limitada por su velocidad de disolución. La reducción del tamaño de partícula puede mejorar la velocidad de disolución, lo cual puede proporcionar un mejor potencial de absorción y probablemente mejores propiedades terapéuticas. La molienda húmeda y la nano-tecnología son dos técnicas que pueden aplicarse a fármacos poco solubles en agua. La formación de una sal, un co-cristal, la dispersión de sólidos, la forma solvatada o amorfa aumentan la cinética de la solubilidad del compuesto, lo cual proporciona un mayor gradiente de concentración para
- 65

la liberación del fármaco. La reducción de tamaño y la modificación de la forma del fármaco son tecnologías que solamente reducen la variación entre sujetos y dentro de un mismo sujeto y el efecto de los alimentos a un grado limitado. El pH seguirá teniendo un gran impacto en la solubilidad y velocidad de disolución del compuesto, especialmente en el caso de compuestos básicos poco solubles en agua.

El control de la liberación del fármaco por combinación de polímeros se ha demostrado en la bibliografía técnica; sin embargo, estos sistemas se han diseñado para proporcionar un perfil de liberación de orden cero. Además, la velocidad de liberación es sensible a la dependencia del pH que tiene la solubilidad del fármaco. Tales sistemas no disponen de medios para aumentar la velocidad de disolución en valores altos del pH.

Las presentes composiciones son útiles para el tratamiento de trastornos relativos al SNC, incluidos la depresión resistente al tratamiento (TRD) y el síndrome de la X frágil.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 es el perfil de disolución *in vitro* de la composición de gránulos de matriz del ejemplo 1 en un líquido gástrico simulado (SGF) y un líquido intestinal simulado (SIF).

La figura 2 es el perfil de disolución *in vitro* de la composición de gránulo de matriz del ejemplo 2 en líquido gástrico simulado (SGF) y líquido intestinal simulado (SIF).

La figura 3 es el perfil PK de disolución intrínseca *in vivo* de la composición del ejemplo 3 (F3).

La figura 4 es un diagrama de flujo que representa el proceso de fabricación de las composiciones de gránulo de matriz descritas en el presente documento.

La composición descrita en el presente documento es una tecnología de liberación modificada, que proporciona una aportación independiente del pH de fármacos poco solubles en agua, en especial el antagonista del receptor metabotrópico de glutamato 5 (mGlu5) 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina. Esta composición se presenta en forma de gránulos de matriz y puede adoptar la forma de comprimido o incorporarse a cápsulas. Las presentes formulaciones de liberación modificada reducen los efectos adversos relativos al SNC, mejoran la eficacia terapéutica y mejoran la tolerabilidad.

El término “aglutinante” indica una sustancia empleada para la formulación de formas sólidas de dosificación oral para mantener unidos el ingrediente farmacéuticamente activo y los ingredientes inactivos formando una mezcla cohesiva. Los ejemplos no limitantes de aglutinantes incluyen la gelatina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, sucrosa y almidón.

El término “disgregante” indica un excipiente, que se añade a una comprimido o cápsula para facilitar la rotura de la masa compactada, cuando se sitúa en un entorno líquido. Los ejemplos no limitantes de disgregantes incluyen a los alginatos, croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón-glicolato sódico y almidón pregelatinizado.

El término “carga” indica cualquier diluyente farmacéutico.

El término “éteres de celulosa que forman geles” indica los polímeros derivados por modificación química de la celulosa polimérica natural, que se obtiene de fuentes botánicas renovables, que forman geles en medio acuoso en ciertas condiciones.

El término “emoliente” indica una sustancia, que se añade a un polvo para mejorar su fluidez. Los ejemplos no limitantes de emolientes incluyen el dióxido de silicio coloidal, el estearato magnésico, el almidón y el talco.

La expresión “polímeros hidrófilos” indica polímeros que contienen grupos funcionales polares o cargados, lo cual los convierte en solubles en medio acuoso.

La expresión “polímero insoluble” indica un polímero, que no es soluble en medio acuoso.

la expresión “polímero iónico” indica un polímero que contiene grupos funcionales que son sensibles al pH. En función del pH, los grupos funcionales pueden ionizarse y ayudar a disolver el polímero. “Polímeros aniónicos” se emplea aquí para indicar que en general son solubles a un pH superior a 5.

El término “lubricante” indica excipientes que se añaden a una mezcla pulverulenta para impedir que la masa de polvo compactada se pegue a las máquinas durante el proceso de fabricación de comprimidos o de cápsulas. Facilita la expulsión del comprimido del molde y puede mejorar la fluidez del polvo. Los ejemplos no limitantes de lubricantes incluyen estearato cálcico, glicerina, aceite vegetal hidrogenado, estearato magnésico, aceite mineral, polietilenglicol y propilenglicol.

La expresión “formador de matriz” indica un polímero no disgregante, que proporciona la rigidez o la fuerza mecánica a la forma de dosificación cuando se expone a la acción de un líquido fisiológico para controlar la liberación.

- 5 La expresión tecnología de “liberación modificada” es lo mismo que liberación sostenida (SR), acción sostenida (SA), liberación prolongada (ER, XR o XL), liberación duradera, liberación controlada (CR) e indica una tecnología que proporciona la liberación del fármaco de una formulación a lo largo de un período definido de tiempo.

- 10 La expresión “composición formada por múltiples partículas” indica un sistema de partículas sólidas, empleado en los sistemas de administración de fármacos, que incluye gránulos, esferillas (beads), miliesferas, microesferas, microcápsulas, partículas agregadas, etcétera.

La expresión “tamaño de partícula” indica una medida del diámetro del material, determinada por difracción láser.

- 15 La expresión “polímero que se disuelve en función del pH” indica polímeros ionizables que tienen una solubilidad dependiente del pH, que cambian de permeabilidad en respuesta a los cambios de pH del líquido fisiológico del tracto gastrointestinal. Los ejemplos no limitantes de polímeros que se disuelven en función del pH incluyen al ftalato de la hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato-trimelitato de celulosa, poli(met)acrilatos y mezclas de los mismos. En una realización, el poli(met)acrilato.

- 20 La expresión “farmacéuticamente aceptable”, por ejemplo, un vehículo, excipiente, etc., farmacéuticamente aceptable indica que es farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto, al que se administra un compuesto concreto.

- 25 La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” indica cualquier sal derivada de un ácido o de una base inorgánicos u orgánicos. Estas sales incluyen: las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico; o las formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico o ácido trimetilacético.

- 35 El término “plastificante” indica una sustancia que reduce la temperatura de transición vítrea de un polímero, haciendo que sea más elástico y deformable, es decir, más flexible. Los ejemplos no limitantes de plastificantes incluyen al sebacato de dibutilo, propilenglicol, citrato de trietilo, citrato de tributilo, aceite de ricino, monoglicéridos acetilados, citrato de acetil-trietilo, citrato de acetil-butilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, triacetina y triglicéridos de cadena de longitud media.

- 40 La expresión “poco soluble” indica un compuesto, cuya solubilidad es inferior a 33 mg/ml.

La expresión “polímero controlador de la velocidad” indica un polímero insoluble, independiente del pH, que mejora la permeabilidad con independencia del pH para la liberación l fármaco, en una membrana de polímero controlador de la velocidad.

- 45 La expresión “modificador de liberación” indica cualquier material que cambia la velocidad de disolución del ingrediente activo, cuando se añade a la composición.

- 50 La expresión “intensificador de esféricación” indica un material que se añade a la composición para mejorar la esféricidad de las partículas de la composición.

La expresión “material inerte sustancialmente soluble en agua” indica cualquier material que tiene una solubilidad en agua superior al 1 % p/p.

- 55 El término “tensoactivo” indica un compuesto con actividad superficial, que disminuye la tensión superficial de un líquido y disminuye la tensión interfacial entre dos líquidos o entre un líquido y un sólido. Los ejemplos no limitantes de tensoactivos incluyen a los polisorbatos y al lauril-sulfato sódico.

- 60 La expresión “débilmente básico” indica compuestos que son ligera o moderadamente solubles a pH ácido, pero que son poco solubles o prácticamente insolubles en pH neutro o alcalino, empleando las definiciones de solubilidad según la USP.

- 65 En gránulo de matriz se utiliza una combinación de polímero entérico que se disuelve en función del pH y polímero controlador de la velocidad como componentes de la matriz. El polímero entérico proporciona un microentorno de pH que se traduce en un gradiente de concentración constante para la difusión del fármaco a través de la capa de matriz. Después del tránsito gástrico, el pH aumenta de 5,5 a 7, lo cual provoca una disminución de solubilidad del

compuesto básico 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina. El polímero que se disuelve en función del pH se hincha y se disuelve, provocando un aumento de la porosidad de la matriz, que compensa la disminución de la solubilidad del fármaco, lo cual permite una velocidad de liberación independiente del pH.

5 La cantidad de antagonista de mGlu5 en la composición puede variar desde el 0,005 % al 5 % en peso de la composición. En una realización, la cantidad del antagonista de mGlu5 se sitúa entre el 0,05 % y el 5 % en peso de la composición. En otra realización, la cantidad del antagonista de mGlu5 se sitúa entre el 0,005 % y el 0,5 % de la composición.

10 El tamaño de partícula del antagonista de mGlu5 se reduce de modo ideal por debajo de 50 micrómetros. En una realización, el tamaño de partícula del compuesto se reduce por debajo de 20 micrómetros. En otra realización, el tamaño de partícula se reduce por debajo de 10 micrómetros (D90) para el antagonista de mGlu5.

#### Ingrediente activo

15 El ingrediente activo de las composiciones es el antagonista del receptor metabotrópico de glutamato 5 (mGlu5), 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina. Este compuesto, los métodos para su obtención y su actividad terapéutica se han descrito en las publicaciones de patente de los Estados Unidos del mismo titular 2006-0030559, publicada el 9 de febrero de 2006 y la Patente de los Estados Unidos n.º 7.332.510, publicada el 19 de febrero de 2008.

20 En una realización, el antagonista del receptor metabotrópico de glutamato 5 (mGlu5) contiene el compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina.

25 Los ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptable son las sales de adición de ácidos orgánicos, formadas con ácidos que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, el tosilato, metanosulfonato, maleato, malato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorbato,  $\alpha$ -cetoglutarato y  $\alpha$ -glicerofosfato. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales inorgánicas, por ejemplo, las sales clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato. En una realización, la forma de sal del antagonista de mGlu5 de la fórmula I presenta un débil carácter higroscópico y buena solubilidad en agua. En otra realización, la sal es el sulfato.

30 El compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina tiene actividad antagonista del receptor metabotrópico de glutamato 5 (mGlu5). Es útil para el tratamiento de trastornos del SNC, incluyendo, pero sin limitación: la depresión resistente al tratamiento (TRD) y el síndrome de la X frágil.

35 El compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-il-etinil]-piridina tiene dos restos ligeramente básicos, con valores pKa de 4,64 y aproximadamente 2. Es un compuesto muy lipófilo, con un valor de clog P de 3,71 y un log D a pH 7,4 mayor que 3. La solubilidad de la base libre en agua se caracteriza por una fuerte dependencia del pH, con buena solubilidad en medio ácido (3,2 mg/ml a pH 1) y muy poca solubilidad en medio alcalino (0,0003 mg/ml a pH 7). Debido a esta solubilidad dependiente del pH en el intervalo fisiológico, la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-il-etinil]-piridina se ha clasificado como compuesto de la clase 2 BCS.

40 Por su gran solubilidad a pH gástrico, la formulación de liberación inmediata (IR) de 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-il-etinil]-piridina proporciona una liberación rápida del ingrediente activo cuando dicha formulación llega al estómago. El pico de concentración en plasma tiene lugar una hora después de la administración del fármaco. Sin embargo, el inconveniente de estas formulaciones IR es que se producen acontecimientos adversos relativos al SNC, por ejemplo, vértigo y somnolencia. Estos acontecimientos adversos parecen estar asociados con el pico elevado en plasma o con la fuerte subida de la concentración en plasma que tiene lugar después de la administración del fármaco.

45 La presente formulación de liberación modificada reduce los efectos adversos relacionados con el SNC, mejora la eficacia terapéutica y mejora la tolerabilidad.

#### Gránulos de matriz

50 En una realización, la composición contiene gránulos de matriz, en la que el fármaco es el antagonista de mGlu5 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-il-etinil]-piridina, que está dispersado en la composición que se moldea para que adopte la forma de gránulos. Los gránulos de matriz pueden estar opcionalmente recubiertos con otra capa de polímero y pueden estar opcionalmente encapsulados en cápsulas o comprimidos en comprimidos. En general, el fármaco y los excipientes se mezclan para formar una mezcla uniforme. Después se granula la mezcla para obtener una matriz uniforme de fármaco y polímero. Esto consolida las partículas y mejora su fluidez. Después se extruye el producto granulado y se esferifica, para formar gránulos compactos que tienen forma esférica. Después, se secan los gránulos para eliminar la humedad.

65

La composición de gránulos de matriz puede fabricarse por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo, por esferificación, por extrusión, por granulación rotativa, por secado por pulverización, por extrusión de masa fundida, por granulación superior y otras tecnologías estándar. En una realización, puede elegirse la esferificación por extrusión como tecnología de fabricación de los gránulos de matriz (véase, por ejemplo, Trivedi et al., *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 24(1), 1-40, 2007; patente de los Estados Unidos 6.004.996; e Issac-Ghebre-Selassi et al., coord., *Durges and Pharmaceutical Sciences*, vol. 133, Pharmaceutical Extrusion Technology).

Para el proceso de extrusión/esferificación pueden emplearse excipientes. Estos excipientes pueden elegirse atendiendo a la funcionalidad de los excipientes. Los ejemplos no limitantes de tipos de excipientes que pueden utilizarse incluyen cargas, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, tensioactivos, intensificadores de esferificación, emolientes y modificadores de la liberación. Algunos ejemplos no limitantes de cada uno de estos tipos de excipientes se mencionan a continuación. Las cargas pueden incluir, por ejemplo, el sulfato cálcico, fosfato cálcico dibásico, lactosa, manita, celulosa microcristalina, almidón y sucrosa. Los aglutinantes pueden incluir, por ejemplo, la gelatina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, sucrosa y almidón. Los lubricantes pueden incluir, por ejemplo, el estearato cálcico, glicerina, aceite vegetal hidrogenado, estearato magnésico, aceite mineral, polietilenglicol y propilenglicol. Los disgregantes pueden incluir, por ejemplo, alginatos, croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón-glicolato sódico y almidón pregelatinizado.

Los tensioactivos pueden incluir, por ejemplo, polisorbatos y laurilsulfato sódico. Los intensificadores de esferificación pueden incluir, por ejemplo, la celulosa microcristalina y celulosa/sodio-carboximetil-celulosa. Los emolientes pueden incluir, por ejemplo, el dióxido de silicio coloidal, estearato magnésico, almidón y talco. Los modificadores de liberación pueden incluir, por ejemplo, la etil-celulosa, la cera de carnauba y goma laca.

En una realización, los gránulos de matriz contienen la MCC como formadora de matriz, la HPMC como aglutinante y como alternativa, un polímero ionizable, dependiente del pH. El polímero, dependiente del pH, puede ser cualquiera de los que se mencionan a continuación. En una realización, el polímero, dependiente del pH, puede ser un polímero iónico, por ejemplo, un poli(met)acrilato, tal como el Eudragit<sup>®</sup> L100-55. Tal como se ha mencionado previamente, estos polímeros, cuya solubilidad varía con el pH, superan la dependencia del pH que tiene la liberación del fármaco en el caso de compuestos débilmente básicos, como son los empleados en los gránulos de matriz ya descritas. Al igual que en el comprimido de matriz, el polímero, dependiente del pH, crea un micromedio de pH que proporciona un gradiente de concentración constante para la difusión del fármaco a través de la matriz o capa de gel de un gránulo de matriz. Después del tránsito gástrico, el pH aumenta de 5,5 a 7 y disminuye la solubilidad del antagonista básico del mGlu5. En respuesta a estas condiciones, el polímero entérico, dependiente del pH, se hincha y se disuelve, provocando un aumento de la porosidad de matriz que compensa la disminución de la solubilidad del fármaco y permite conseguir una velocidad de liberación independiente del pH.

La cantidad de polímero, dependiente del pH, en la composición puede variar desde el 5 % al 50 % en peso de la composición. En una realización, el polímero, dependiente del pH, puede estar presente en una cantidad del 10 % al 40 % en peso de la composición. En otra realización, el polímero, dependiente del pH, puede estar presente en una cantidad del 25 % al 35 % de la composición. La composición presenta un perfil de liberación *in vitro* con un NMT del 70 % en una hora, NMT del 85 % en 4 horas y NLT del 80 % en 8 horas.

En una realización, el tamaño de partícula de el gránulo de matriz que contiene el antagonista de mGlu5 se sitúa de modo ideal por debajo de 3000 micrómetros. En otra realización, el tamaño de partícula del gránulo se sitúa por debajo de 2000 micrómetros. En otra realización adicional, el tamaño medio de partícula de los gránulos se sitúa entre 400 micrómetros y 1500 micrómetros.

El polímero, dependiente del pH, puede ser también un polímero insoluble y puede utilizarse en combinación con o sin polímeros hidrófilos. El mecanismo de liberación del fármaco en el caso de un gránulo de matriz que contiene un polímero insoluble consiste en modular la permeabilidad de la matriz. Los líquidos acuosos, por ejemplo, los líquidos gastrointestinales, penetran y disuelven el fármaco, que después se difunde y sale de la matriz. Los ejemplos de polímeros insolubles incluyen, pero no se limitan a: etil-celulosa (EC), poli(acetato de vinilo) (Kollidon<sup>®</sup> SR) y copolímeros de poli(acetato de vinilo)/povidona. En una realización, puede utilizarse etil-celulosa (EC) o poli(acetato de vinilo) para fabricar los gránulos de matriz. En otra realización puede utilizarse poli(acetato de vinilo) para fabricar los gránulos de matriz.

La cantidad de polímero insoluble en la composición puede variar entre el 5 % y el 50 % en peso de la composición. En una realización, el polímero insoluble puede estar presente en una cantidad del 10 % al 35 % en peso. En otra realización, el polímero insoluble puede estar presente en una cantidad del 5 % al 25 % de la composición. La composición presenta un perfil de liberación *in vitro* con un NMT del 70 % en una hora, NMT del 85 % en 4 horas y NLT del 80 % en 8 horas.

El siguiente ejemplo demuestra el método para fabricar las composiciones descritas en el presente documento y ejemplos comparativos de comprimidos de liberación modificada.

Ejemplo 1: Fabricación de un gránulo de matriz de liberación modificada, que contiene un polímero, dependiente del pH, una mezcla de MCC y CMC sódica (F3)

- 5 Paso 1: Una cantidad pesada de una mezcla previa de Avicel® RC591 (~173 g) y Eudragit L100-55® (75 g) se mezcla en un mezclador Turbula® a 46 rpm durante 5 minutos.
- 10 Paso 2: se mezclan la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina en polvo (1,6 g) y el polímero mezclado en el paso 1 en proporción 1:1 a 46 rpm durante 5 minutos. Se repite el paso 2 cuatro veces con porciones del polímero mezclado en el paso 1. Se tamiza la mezcla resultante a través de un tamiz de 1,0 mm, se enjuaga el tamiz con el resto del polímero mezclado en el paso 1 y se mezclan durante 5 minutos más. Se transfiere el material mezclado a un granulado vertical Dyazna® de alto cizallamiento. Se mezclan todos los componentes durante tres minutos a una velocidad de 350 rpm (husillo) y 1350 rpm (cuchillas). Después de mezclar durante tres minutos se granula la mezcla en polvo por pulverización de agua purificada a razón de 16 g/minuto en el mezclador de polvo del granulador de alto cizallamiento, mezclando en continuo su contenido empleando un husillo que gira a 350 rpm y una cuchilla que gira a 1350 rpm hasta que se obtiene un granulado consistente. Se extruyen los gránulos húmedos obtenidos en una extrusora de tipo LCI Xtruder® empleando un tamiza de 1,0 mm y una velocidad de giro de 40 rpm. Se transfiere el material extruido a una máquina esferificadora LUWA® Marumerizer-Spheronizer y se esferifica a 1330 rpm durante 5 minutos. Se recoge el material esferificado y se seca en un secador de lecho fluidizado del tipo Vector® FLM1 con una temperatura de entrada de aire de 60°C y un volumen de 65 CFM durante 1 hora. Empleando el peso de los gránulos formadas, se pesa el talco (componente externo) y se ajusta la cantidad. Después se mezcla el talco con las bolas durante 5 minutos. Se envasan las bolas en cápsulas de gelatina blanca opaca del n.º 0 no impresas.

Composiciones (mg) (dosis de 1 mg)	funcionalidad del excipiente	Gránulos de matriz
2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina	ingrediente activo	1,3
Avicel® RC591 (mezcla de MCC y CMC sódica)	polímero de control de velocidad y de formación de matriz (MCC) y polímero dependiente del pH (CMC sódica)	138,7
Eudragit® L100-55	polímero dependiente del pH	60,0
Talco	emoliente	3,2
Peso total envasado (mg) en una cápsula		203,2

- 25 Ejemplo 2: Gránulos de matriz de liberación modificada, que contienen un polímero, dependiente del pH y celulosa microcristalina

Composiciones (mg) (dosis de 1 mg)	Funcionalidad del excipiente	Gránulos de matriz
2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina	Ingrediente activo	1,3
Avicel 101®	Polímero controlador de la velocidad y formador de matriz	128,2
Eudargit L100-55®	polímero sensible al pH	60,0
Pharmacoat 603®	Aglutinante	10,0
Talco	emoliente	0,5
peso total envasado (mg) en una cápsula		203

- 30 Se pesan la 2-cloro-4-[1-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina en polvo (7,8 g) y la celulosa microcristalina (Avicel, PH-101; 769 g), se introducen en un mezclador Turbula® se mezclan a 40 rpm durante 30 minutos. Se pasa el contenido por un molino Fitz-mill® tamiz n.º 3 con una velocidad de giro de las cuchillas de ~2500 rpm. Se transfiere el material molido a un granulador VG-25® de alto cizallamiento y se mezcla con Eudragit® L100-55 (360 g) y Pharmacoat® 603 (60 g) a una velocidad de 250 rpm (husillo) y 1500 rpm (cuchillas) durante dos minutos. Después de mezclar durante dos minutos se añade agua con un caudal de pulverización de 100 g/minuto hasta obtenerse un granulado consistente. Se extruyen los gránulos húmedos en una extrusora del tipo LCI Xtruder® empleando un tamiz del n.º 1,0 una consigna de velocidad de 20 rpm. Se transfiere el material extruido a una máquina esferificadora LUWA® Marumerizer-Spheronizer y se esferifica durante 10 minutos a 1330 rpm. Se recoge el material esferificado y se seca en un secador de lecho fluidizado con una temperatura de entrada de aire de 60°C y un volumen de aire de 60 CFM durante 3 horas. Empleando el peso de los gránulos obtenidas se pesa el talco (componente externo) y se ajusta la cantidad. Después se mezcla el talco con las bolas durante 5 minutos. Se envasan las bolas en cápsulas de gelatina blanca opaca del n.º 2 no impresas.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica de liberación modificada que comprende el compuesto 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, un polímero insoluble controlador de la velocidad, seleccionado entre el grupo que consiste en acetato de polivinilo, etilcelulosa, acetato de polivinilo/copolímeros de povidona y celulosa microcristalina y que contiene un polímero dependiente del pH, seleccionado entre el grupo que consiste en poli(met)acrilatos iónicos y mezclas de los mismos, en forma de una composición granulada de matriz que comprende 2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina, dispersada en los gránulos de matriz formados.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto está presente en una cantidad de desde el 0,005 % al 5 % en peso.
3. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el compuesto está presente en una cantidad de desde el 0,5 % al 5 %.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tamaño de partícula del compuesto es de 50 micrómetros o menos.
5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4, en donde el tamaño de partícula del compuesto es de 20 micrómetros o menos.
6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 o 5, en donde el tamaño de partícula del compuesto es de 10 micrómetros o menos.
7. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polímero sensible al pH está presente en una cantidad de desde el 5 % al 50 % en peso de la composición.
8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 7, en donde el polímero sensible al pH está presente en una cantidad de desde el 10 % al 40 % en peso de la composición.
9. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 7 u 8, en donde el polímero sensible al pH está presente en una cantidad de desde el 25 % al 35 % en peso de la composición.
10. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los gránulos de matriz tienen un tamaño de partícula de menos de 3000 micrómetros.
11. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 10, en donde los gránulos de matriz tienen un tamaño de partícula menor de 2000 micrómetros.
12. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 10 u 11, en donde los gránulos de matriz tienen un tamaño medio de partícula de desde 400 micrómetros hasta 1500 micrómetros.
13. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polímero insoluble está presente en una cantidad de desde el 5 % hasta el 50 % en peso de la composición.
14. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 13, en donde el polímero insoluble está presente en una cantidad de desde el 10 % hasta el 35 % en peso de la composición.
15. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 13 o 14, en donde el polímero insoluble está presente en una cantidad de desde el 5 % hasta el 25 % en peso de la composición.
16. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición comprende además una carga, un disgregante, un tensioactivo, un emoliente, un lubricante, un potenciador de la esferificación, un modificador de la liberación y/o un aglutinante.
17. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende

Composiciones (mg) (dosis de 1 mg)	funcionalidad del excipiente	Gránulos de matriz
2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina	ingrediente activo	1,3
Avicel® RC591 (mezcla de MCC y CMC sódica)	polímero de control de velocidad y de formación de matriz (MCC) y polímero dependiente del pH (CMC sódica)	138,7
Eudragit® L100-55	polímero dependiente del pH	60,0

ES 2 608 727 T3

Composiciones (mg) (dosis de 1 mg)	funcionalidad del excipiente	Gránulos de matriz
Talco	emoliente	3,2
Peso total envasado (mg) en una cápsula		203,2

18. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende

Composiciones (mg) (dosis de 1 mg)	Funcionalidad del excipiente	Gránulos de matriz
2-cloro-4-[1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1H-imidazol-4-iletinil]-piridina	Ingrediente activo	1,3
Avicel 101®	Polímero controlador de la velocidad y formador de matriz	128,2
Eudargit L100-55®	polímero sensible al pH	60,0
Pharmacoat 603®	Aglutinante	10,0
Talco	emoliente	0,5
peso total envasado (mg) en una cápsula		203,0

FIGURA 1

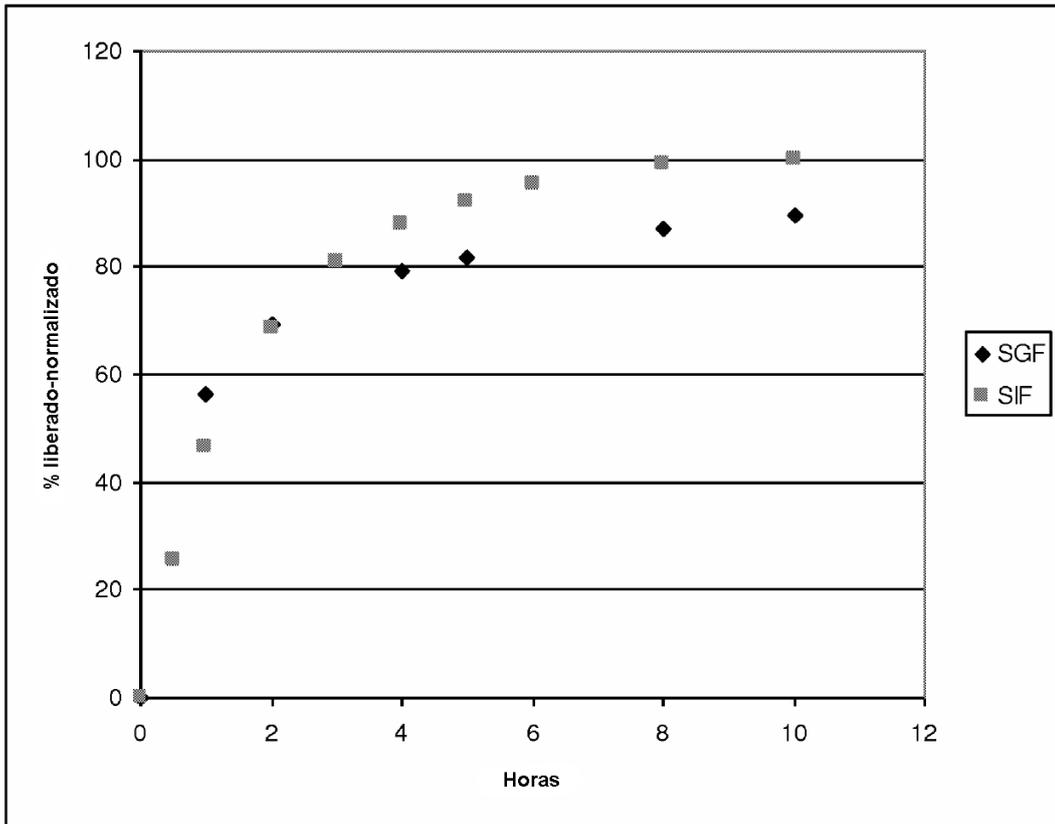
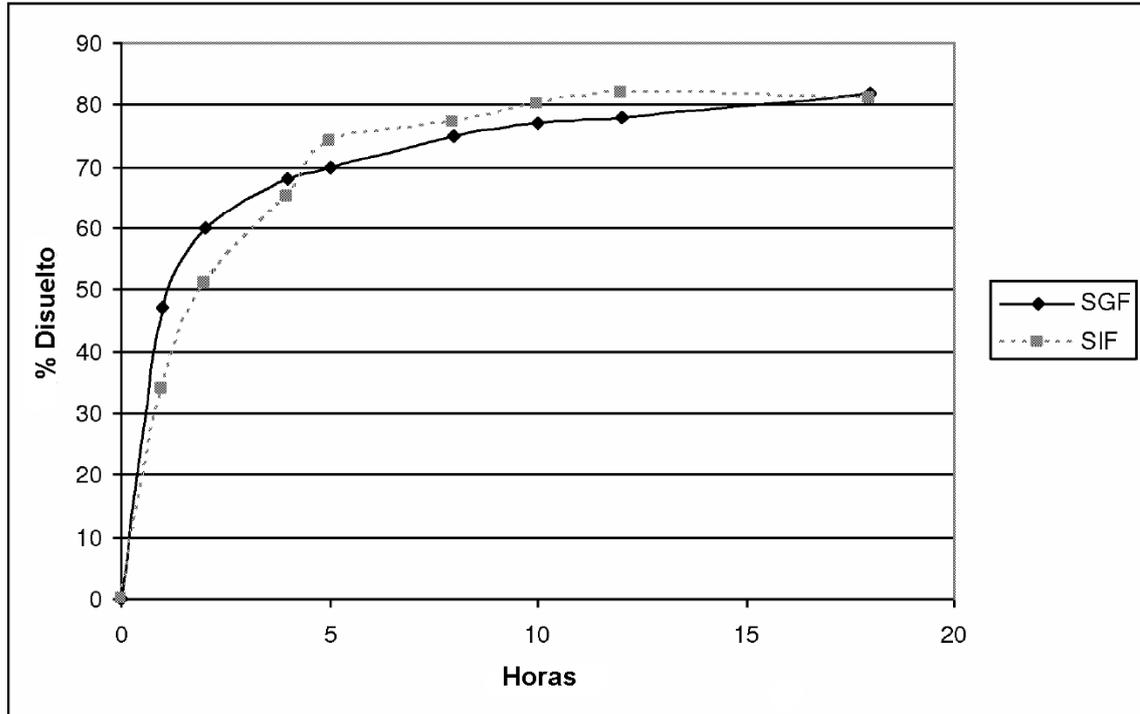
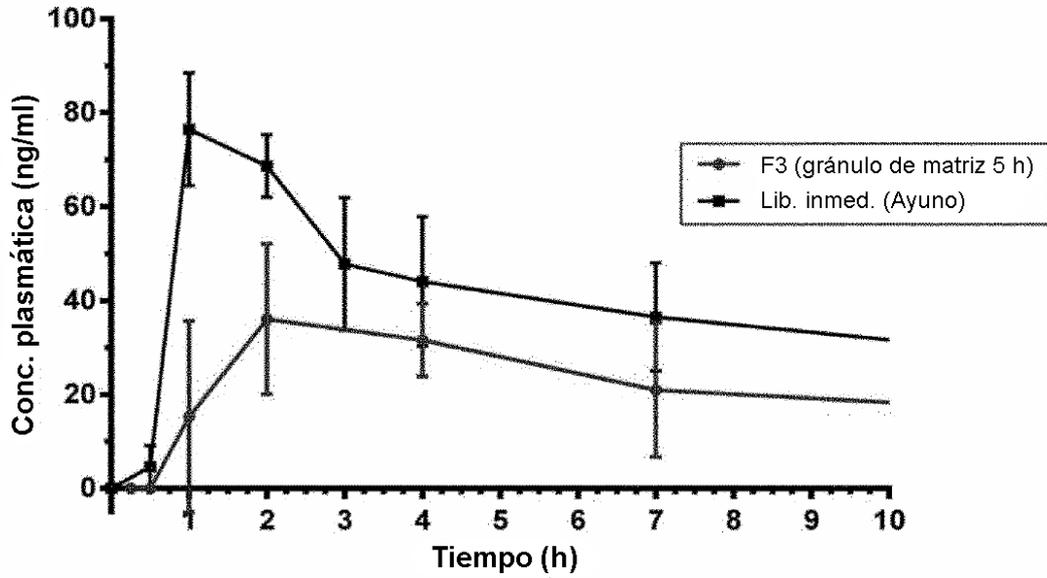


FIGURA 2



**FIGURA 3**

**PK de RO4917523 en mono cinomolgo (Datos preliminares)**  
 después de diferentes formulaciones inmediatas y de liberación  
 Dosis: 0,3 mg/kg



Parámetro	Unidad	F3
Dosis real	[mg/kg]	0,29
C <sub>máx</sub> ± DT	[ng/ml]	38,5 ± 14,1
T <sub>máx</sub> ± DT	[h]	3,5 ± 2,6
T <sub>1/2</sub>	[h]	9,3 ± 2,9
ABC(0-inf) ± DT	[(ng·h)/ml]	596 ± 172
ABC(0-48h) ± DT	[(ng·h)/ml]	551 ± 143
ABC(0-inf)/dosis ± DT	[(ng·h)/ml]/(mg/kg)	1962 ± 593
ABC(0-48h)/dosis ± DT	[(ng·h)/ml]/(mg/kg)	1900 ± 493

FIGURA 4

