

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 927**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2014 PCT/EP2014/077767**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15091365**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2014 E 14820814 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 3082773**

54 Título: **Formulaciones orales de derivados de pirrolidina**

30 Prioridad:

17.12.2013 EP 13197606

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.02.2018

73 Titular/es:

**OBSEVA S.A. (100.0%)
12, Chemin des Aulx
1228 Plan-les-Ouates/Geneve, CH**

72 Inventor/es:

**CHOLLET, ANDRE y
POHL, OLIVIER**

74 Agente/Representante:

ZUAZO ARALUZE, Alexander

ES 2 654 927 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).

FORMULACIONES ORALES DE DERIVADOS DE PIRROLIDINA**DESCRIPCIÓN****5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a formulaciones orales dispersables sólidas que comprenden un compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo, y al uso de dichas formulaciones en el tratamiento y/o la prevención de trabajo de parto prematuro, parto prematuro, dismenorrea y fallo de implantación del embrión debido a contracciones uterinas. La presente invención se refiere además a procedimientos para su preparación.

Antecedentes de la invención

15 La oxitocina (OT) es un nonapéptido cíclico que media sus acciones fisiológicas a través de la activación del receptor de oxitocina (OT-R), un receptor de la membrana celular que pertenece a la clase de receptores acoplados a proteínas G que es similar a los receptores de arginina-vasopresina. Una acción importante de la OT es producir la contracción del útero de los mamíferos durante el trabajo de parto. La contracción repetida, concertada y regular del útero producirá la dilatación del cuello uterino, la rotura de las membranas fetales y conducirá a la expulsión del feto.
20 El trabajo de parto prematuro es cuando estas contracciones se producen antes del término normal del embarazo. El aumento prematuro de la actividad uterina es la expresión más frecuente del trabajo de parto prematuro.

El trabajo de parto prematuro conduce a un parto prematuro no deseado, un problema de salud grave que sigue siendo la causa principal de mortalidad perinatal y morbilidad grave, especialmente síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar y enterocolitis necrotizante que son mucho más frecuentes en los recién nacidos prematuros que en los recién nacidos a término. También son más frecuentes las alteraciones a largo plazo tales como parálisis cerebral, alteración visual e hipoacusia en los recién nacidos prematuros. En la actualidad, el parto prematuro sigue siendo la causa principal de morbilidad y mortalidad infantil en los países industrializados donde, pese a las mejoras significativas en la medicina obstétrica, está produciendo un alto coste para el cuidado intensivo neonatal de bebés prematuros. El coste real es incluso mayor para la sociedad cuando se tiene en cuenta la asistencia sanitaria por dolencias relacionadas con partos prematuros, tales como síndrome de dificultad respiratoria, cardiopatías, parálisis cerebral, epilepsia y dificultades de aprendizaje graves. El tratamiento del trabajo de parto prematuro representa un problema significativo en el campo de la obstetricia.

35 El sistema OT/OT-R desempeña un papel vital en el inicio del parto en mamíferos, en particular en seres humanos. La densidad de OT-R aumenta notablemente en el miometrio antes del comienzo y durante el trabajo de parto. Además, se cree que la concentración local de la hormona peptídica OT aumenta notablemente antes del parto en seres humanos. Las altas concentraciones circulantes de progesterona inducen quiescencia uterina mientras que el útero adquiere capacidad contráctil. Poco antes del término, las concentraciones plasmáticas de progesterona disminuyen, la expresión de OT-R en el útero aumenta notablemente, la OT se libera y la actividad contráctil uterina aumenta. A término, las contracciones siguen aumentando, dando como resultado un parto como resultado de dos ciclos de retroalimentación positiva que interaccionan. El primero es un ciclo uterino local: dentro del propio útero, se producen prostaglandinas contráctiles y se liberan en respuesta a la OT y las contracciones uterinas. Estas prostaglandinas pueden desempeñar un papel adicional en la maduración del cuello uterino y el debilitamiento de las membranas fetales. El segundo ciclo implica al hipotálamo: en respuesta a las contracciones uterinas y a la distensión de la vagina y el cuello uterino, las neuronas magnocelulares de oxitocina en el hipotálamo aumentan su actividad dando como resultado la liberación de OT de sus terminales axonales en el lóbulo posterior de la hipófisis. La OT liberada actúa sobre el útero tanto para estimular la producción adicional de prostaglandinas como para contribuir adicionalmente a las contracciones del útero.

50 Por tanto, el bloqueo del efecto de la OT antagonizando con OT-R podría representar una modalidad atractiva para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la actividad de OT-R, en particular el trabajo de parto prematuro, el parto prematuro y la dismenorrea.

55 Se han usado agentes tocolíticos, es decir de relajación del útero, en estudios clínicos para el tratamiento farmacéutico del trabajo de parto prematuro. La mayoría de estos agentes se usan de manera no autorizada. Han demostrado tener una eficacia muy limitada, si la hay, en prolongar la gestación y sin una demostración clara de mejora en el desenlace del neonato. Los agentes tocolíticos actuales se asocian muy frecuentemente con efectos adversos no deseados en las mujeres, el feto o el neonato. Tales agentes tocolíticos incluyen agonistas beta-2-adrenérgicos, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, sulfato de magnesio, donadores de ácido nítrico y bloqueantes de los canales de calcio. Los agonistas beta-2-adrenérgicos tales como ritodrina o terbutalina producen varios efectos secundarios cardiovasculares y metabólicos incluyendo taquicardia, palpitations, hipotensión, función tiroidea alterada en la madre e hipoglucemia y taquicardia fetal y neonatal. La ritodrina ya no está aprobada por la FDA. El bloqueante de los canales de calcio nifedipina también es un medicamento que se usa para intentar detener las contracciones. Algunos de los efectos secundarios que pueden producirse incluyen rubor facial, cefalea, náuseas, palpitations y sensación de mareo. Se ha usado el inhibidor de la síntesis de prostaglandina total (AINE)

indometacina. También puede tener efectos graves sobre el feto: constricción del conducto arterial de Botal, hipertensión pulmonar, disminución en la función renal con oligohidramnios, hemorragia intraventricular, hiperbilirrubinemia, enterocolitis necrotizante. Los efectos secundarios maternos incluyen malestar abdominal, náuseas, vómitos, depresión y vahídos para la madre. Otro AINE es el sulindaco que tiene un perfil de efectos secundarios similar a indometacina. Para el sulfato de magnesio, los metanálisis no lo han apoyado como agente tocolítico. Las mujeres notificaron efectos secundarios importantes tales como sofocos, letargia, cefalea, debilidad muscular, edema pulmonar y paro cardíaco. Un recién nacido que se ha expuesto a sulfato de magnesio puede mostrar letargia, hipotonía, depresión respiratoria, problemas óseos, osteopenia y fracturas. Recientemente, la FDA está aconsejando a los profesionales sanitarios contra el uso de inyección de sulfato de magnesio durante más de 5-7 días para detener el trabajo de parto prematuro en mujeres.

El atosiban, un receptor V1a de vasopresina dual y antagonista de OT-R, está comercializado en la UE y se usa para detener las contracciones y retrasar el parto prematuro algunos días. El principal inconveniente para el uso de antagonistas peptídicos como atosiban es el problema de la baja biodisponibilidad oral que resulta de la degradación intestinal. Por tanto, deben administrarse por vía parenteral.

Se espera que el desarrollo de antagonistas de molécula pequeña activos por vía oral que sean selectivos para OT-R supere estos problemas. Derivados de pirrolidina que son antagonistas de OT-R se dan a conocer en los documentos WO 01/72705, WO 02/102799, WO 2002/074741 y WO 2004/005249.

Por tanto, en el tratamiento del trabajo de parto prematuro y el parto prematuro, existe la necesidad de una formulación oral que sea conveniente de administrar, que sea adecuada para proporcionar un rápido comienzo de acción y que proporcione una buena biodisponibilidad de un compuesto que sea un antagonista de OT-R.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un comprimido dispersable que comprende un compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona, y al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La invención también proporciona dicho comprimido dispersable, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de trastornos seleccionados del grupo que comprende trabajo de parto prematuro, parto prematuro, fallo de implantación del embrión debido a contracciones uterinas, dismenorrea, eyaculación precoz, disfunción sexual, endometriosis, esterilidad, hiperplasia prostática benigna, trastornos neuropsiquiátricos, autismo, trastornos de la conducta social, estrés psicosocial y/o trastornos cardiovasculares.

También se proporciona un procedimiento para la preparación de dicho comprimido dispersable caracterizado por una etapa de granulación en húmedo.

La invención proporciona adicionalmente un kit que comprende dicho comprimido dispersable, e información para el uso del mismo.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: Perfiles de concentración plasmática de formulaciones orales sólidas en el perro. La figura 1A muestra el perfil de la concentración plasmática (ng/ml) frente al tiempo de las formulaciones 1 (el 10% de gránulos), 2 (el 5,8% de gránulos), 3 (comprimidos dispersables) y 4 (comprimidos convencionales) a lo largo del periodo de tiempo de desde 0 hasta 72 h. La figura 1B muestra una ampliación de la figura 1A durante el periodo de desde 0 hasta 12 h.

Figura 2: Perfiles individuales de concentración plasmática de la formulación 3 (comprimidos dispersables) en el perro. Se mide la concentración plasmática del compuesto de fórmula (3Z,5S) (ng/ml) para cada perro (n=5) para el periodo de tiempo de desde 0 hasta 12 h.

Figura 3: Perfiles individuales de concentración plasmática de la formulación 4 (comprimidos convencionales) en el perro. Se mide la concentración plasmática del compuesto de fórmula (3Z,5S) (ng/ml) para cada perro (n=5) para el periodo de tiempo de desde 0 hasta 12 h.

Descripción detallada de la invención

En general, la presente invención se refiere a una formulación oral dispersable sólida que comprende un compuesto de fórmula O-metiloxima de 5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona, sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de estos, sus formas de racemato así como metabolitos activos de los mismos, y al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente, la presente invención se refiere a una formulación oral dispersable sólida que comprende un

compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z/E,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo, y al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Incluso más preferiblemente, la presente invención se refiere a una formulación oral dispersable sólida que comprende un compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo, y al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona, también denominado (3Z,5S) en el presente documento, se produce mediante métodos tales como los dados a conocer, por ejemplo, en los documentos WO2004/005249 y WO2005/082848. Habitualmente, dicho compuesto se sintetiza y se obtiene en mezclas isoméricas comprendiendo O-metiloxima de (3Z/E,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona, O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y O-metiloxima de (3E,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona. En caso de que se prefiera el isómero Z, entonces el compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona sintetizado y obtenido en mezclas isoméricas se purifica según métodos dados a conocer en el documento PCT/EP2014/066075. Por tanto, la pureza del compuesto O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona en dichas mezclas isoméricas es de al menos del 85% al 100%, preferiblemente del 85% al 99,9%, más preferiblemente del 90% al 99,9%, e incluso más preferiblemente del 95% al 99,9%.

Alternativamente, la presente invención se refiere a una formulación oral sólida que comprende un compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo, proporcionado en forma sustancialmente pura, y al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Tal como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente puro" se refiere a un compuesto proporcionado en una forma que está sustancialmente libre de otros compuestos. Los ejemplos de dichos "otros compuestos" incluyen O-metiloxima de (3E,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona, (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona, oxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona, (3R,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-3-metoxiamino-pirrolidina, (3S,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-3-metoxiamino-pirrolidina, O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(O-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y O-metiloxima de (3E,5S)-5-(O-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona.

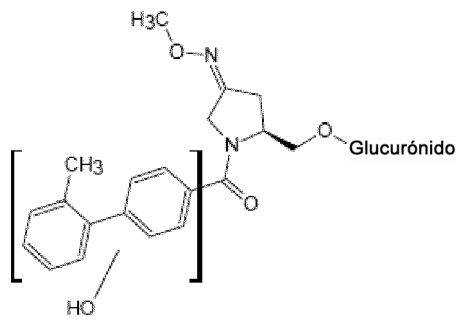
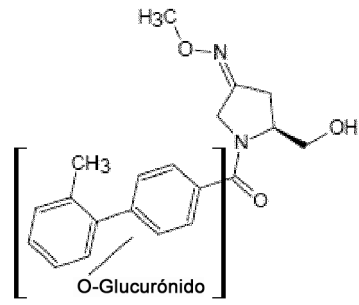
Lo más preferiblemente, el compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo está sustancialmente libre del compuesto de fórmula O-metiloxima de (3E,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona.

Incluso más preferiblemente, la pureza de un compuesto de forma sustancialmente pura de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo, es de al menos el 55%, al menos el 60%, al menos el 65%, al menos el 70%, al menos el 75%, al menos el 80%, al menos el 85%, al menos el 90%, al menos el 95%, al menos el 98%, al menos el 99%, al menos el 99,2%, al menos el 99,3%, al menos el 99,4%, al menos el 99,5%, al menos el 99,6%, al menos el 99,7%, al menos el 99,8%, al menos el 99,9% o al menos el 100% y, por tanto, está sustancialmente libre del compuesto de fórmula O-metiloxima de (3E,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona.

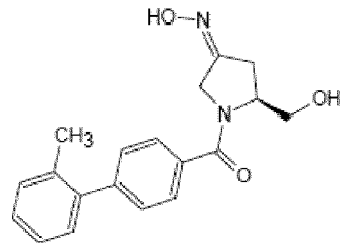
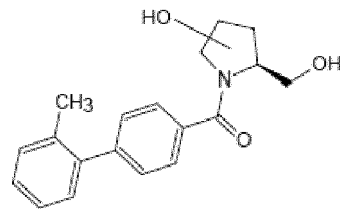
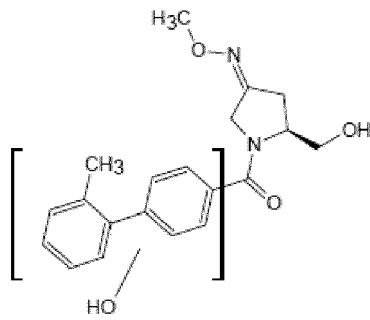
Incluso más preferiblemente, la pureza del compuesto de forma sustancialmente pura de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo, está al menos en el intervalo del 85% al 100%, preferiblemente del 85% al 99,9%, más preferiblemente del 90% al 99,9%, e incluso más preferiblemente en el intervalo del 95% al 99,9%.

Tal como se usa en el presente documento, el término "metabolito activo del mismo" se refiere a un producto producido a través del metabolismo en el cuerpo, o *in vitro*, de un compuesto específico, es decir en el presente caso O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y que presenta la misma actividad biológica que O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona.

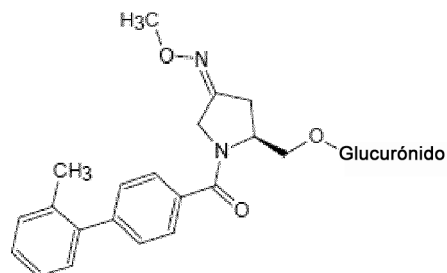
Los metabolitos activos de O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona pueden identificarse usando técnicas de rutina conocidas en la técnica y sus actividades puede determinarse usando pruebas tales como las descritas en el presente documento. Tales metabolitos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, glucuronidación u otra conjugación, hidrólisis, reducción y similares, de la forma Z administrada. Por consiguiente, la invención incluye metabolitos activos de O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona, incluyendo compuestos producidos mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente como para producir un producto metabólico del mismo. Un metabolito de este tipo también puede producirse *in vitro* mediante oxidación, reducción, hidrólisis, glucuronidación u otra transformación por conjugación de la O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona correspondiente. Los ejemplos de metabolitos activos de O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona, incluyen compuestos cuyas estructuras se muestran a continuación:

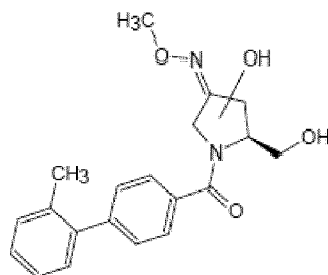


5



10





Un compuesto que, tras su administración al receptor, puede convertirse en un compuesto de O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo tal como se describió anteriormente, se conoce como "profármaco". Por ejemplo, un profármaco puede convertirse dentro del organismo, mediante hidrólisis en la sangre, en su forma activa que tiene efectos medicinales. Se describen profármacos farmacéuticos aceptables en T. Higuchi y V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, vol. 14 de la A. C. S. Symposium Series (1976); "Design of Prodrugs" ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987. Tal como se usa en el presente documento, el término "formulación oral dispersable sólida" se refiere a un comprimido, un comprimido dispersable, un comprimido de disolución acelerada, un comprimido de disolución rápida, un comprimido de fusión acelerada, un comprimido de disolución en la boca, un comprimido que se funde en la boca, un comprimido bucodispersable, una unidad liofilizada, un comprimido poroso, un comprimido recubierto, un comprimido no recubierto, un comprimido efervescente, un comprimido soluble. Preferiblemente, la formulación oral sólida es un comprimido, más preferiblemente, un comprimido dispersable.

Tal como se usa en el presente documento, el término "comprimido dispersable" incluye un comprimido disgregante que se traga, o que se pretende que se disgregue rápidamente en agua y se trague.

Tal como se usa en el presente documento, los "excipientes farmacéuticamente aceptables" incluyen cualquier portador, diluyente, adyuvante, vehículo, agente conservante, agente antioxidante, carga, agente de relleno, deslizante, agente tamponante, agente espesante, agente disgregante, lubricante, aglutinante, agente humectante, edulcorante, agente aromatizante, agente de enmascaramiento del sabor, agente emulsionante, agente de suspensión, disolvente, medio de dispersión, recubrimiento, agente antibacteriano, antioxidante, agente antifúngico, agente isotónico y de retardo de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para las sustancias activas farmacéuticas se conoce bien en la técnica. Excepto en tanto que cualquier medio o agente sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en la formulación oral sólida. También pueden incorporarse en la formulación oral sólida principios activos complementarios como combinaciones terapéuticas adecuadas.

Preferiblemente, el comprimido dispersable de la invención comprende un compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que comprende un disgregante, un agente humectante, un portador, un lubricante, un aglutinante, un diluyente, un edulcorante y/o un agente de enmascaramiento del sabor.

Por tanto, la presente invención se refiere a un comprimido dispersable que comprende un compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona, y un disgregante. Por ejemplo, el "disgregante" se selecciona de uno del grupo que comprende croscarmelosa de sodio, crospovidona, alginato de sodio, silicato de aluminio y magnesio coloidal, silicato de calcio, glicolato sódico de almidón, derivados de ácido acrílico, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, goma de celulosa modificada, povidona reticulada, ácido alginico y alginatos, almidón pregelatinizado, almidón de maíz modificado y combinación de los mismos. Preferiblemente, el "disgregante" se selecciona del grupo que comprende croscarmelosa de sodio, crospovidona y combinación de los mismos. Más preferiblemente, el "disgregante" es croscarmelosa de sodio.

La presente invención se refiere alternativamente a un comprimido dispersable que comprende un compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona, y un agente humectante. Por ejemplo, el "agente humectante" se selecciona del grupo que comprende poloxámero, laurilsulfato de sodio, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano, estearato de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitano y combinación de los mismos. Preferiblemente, el "agente humectante" se selecciona del grupo que comprende poloxámero, laurilsulfato de sodio y combinación de los mismos. Más preferiblemente, el "agente humectante" es poloxámero 188.

Además, la presente invención se refiere a un comprimido dispersable que comprende un compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona, y un portador. Por ejemplo, el "portador" se selecciona del grupo que comprende silicato de calcio, carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de calcio tribásico, lactosa, almidón, almidón modificado, azúcares, celulosas, derivados de celulosa, polimetacrilatos, quitina, quitosano y combinación de los mismos. Preferiblemente, el "portador" se selecciona del

grupo que comprende silicato de calcio, carbonato de calcio, fosfato de calcio y combinación de los mismos. Más preferiblemente, el portador es silicato de calcio.

5 La presente invención también se refiere a un comprimido dispersable que comprende un compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un disgregante y/o un agente humectante y/o un portador. Preferiblemente, dicho comprimido dispersable comprende un compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o croscarmelosa de sodio y/o poloxámero 188 y/o silicato de calcio.

10 La presente invención también se refiere a un comprimido dispersable que comprende un compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en una cantidad eficaz para proporcionar un comprimido que libere entre aproximadamente el 90 y el 100% de O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona. Se realizó una prueba de disolución compatible con la farmacopea. Tal como se muestra
15 en el ejemplo, se observa un perfil de disolución rápida del comprimido dispersable de 200 mg a los 15 min, en la que la concentración de (3Z,5S) en agua es de entre el 90% y el 100% del valor de concentración inicial (tabla 30).

Preferiblemente, el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen al menos un disgregante. Más preferiblemente, el disgregante se selecciona del grupo que consiste en croscarmelosa de sodio, crospovidona y una
20 combinación de los mismos. Más preferiblemente, el "disgregante" es croscarmelosa de sodio.

Por ejemplo, el "aglutinante" se selecciona del grupo que comprende polivinilpirrolidona, PVP reticulada, celulosa o derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, carboxietilcelulosa de calcio, goma guar, tragacanto,
25 poli(acetatos de vinilo), gelatina, almidón pregelatinizado, almidón, poli(alcoholes vinílicos), ácido algínico, alginato de sodio, sorbitol, glucosa, silicato de aluminio y magnesio, dextrina, polietilenglicol, polimetacrilatos y combinación de los mismos.

Por ejemplo, el "diluyente" se selecciona del grupo que comprende celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, lactosa, azúcar compresible, azúcar, dextrosa, manitol, dextrina, maltodextrina, sorbitol, xilitol, cloruro de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, óxido de magnesio, caolín, celulosa
30 en polvo, almidón pregelatinizado, almidón, sulfato de bario, trisilicato de magnesio, hidróxido de aluminio y combinación de los mismos.

Por ejemplo, el "edulcorante" es sacarina sódica, sacarosa, sucralosa, aspartamo, sorbitol o combinación de los
35 mismos.

Por ejemplo, el "lubricante" se selecciona del grupo que comprende dibehenato de glicerol, tribehenato de glicerol, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, estearilfumarato de sodio, behenato de sodio, ácido esteárico, alcohol cetílico, polioxietilenglicol, leucina, benzoato de sodio, estearatos, talco, polietilenglicol, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, parafina líquida, poloxámero, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, aceite de ricino hidrogenado, dióxido de silicio coloidal, palmitoestearato, ácido esteárico, estearato de cinc, alcohol
40 estearílico, aceite vegetal hidrogenado y combinación de los mismos.

La presente invención también se refiere a una formulación oral dispersable sólida que comprende un compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo, y al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que la concentración de dicho compuesto y/o metabolito activo del mismo, está comprendida entre aproximadamente el 1% y el 50% p/p. Preferiblemente, la concentración del compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo es del 10-40% p/p, el 20-30% p/p,
50 aproximadamente el 20% p/p.

Tal como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se aplica a los valores numéricos y se refiere a un intervalo de números que un experto en la técnica consideraría equivalente a los valores citados. Por
55 ejemplo, "aproximadamente el 20% p/p" se refiere al intervalo del 15%-25% p/p.

La presente invención también se refiere a una formulación oral dispersable sólida que comprende un compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo, y al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que dicha formulación
60 comprende aproximadamente de 10 mg a aproximadamente 500 mg del compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo. Preferiblemente, dicha formulación comprende aproximadamente 20-400 mg o 40-200 mg del compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo. Preferiblemente, dicha formulación en forma de un comprimido dispersable comprende
65 aproximadamente 50 mg o 200 mg de un compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona.

- Ventajosamente, la presente invención proporciona una formulación oral dispersable sólida, que es i) conveniente de administrar, ii) adecuada para proporcionar un rápido comienzo de acción y que proporciona una buena biodisponibilidad del compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo. Tal como se usa en el presente documento, el término "T_{máx}" se refiere al tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática pico (C_{máx}) de un fármaco tras la administración, en el que la concentración es la cantidad del fármaco en un volumen dado de plasma, expresada en ng/ml en los ejemplos.
- Tal como se usa en el presente documento, el término "comienzo de acción" se refiere al tiempo requerido tras la administración de un fármaco hasta que sea eficaz.
- Tal como se muestra en los ejemplos, las formulaciones orales dispersables sólidas de la presente invención, en particular en forma de un comprimido dispersable, tienen la ventaja de ser adecuadas para proporcionar un rápido comienzo de acción. La concentración máxima en sangre del compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo, se alcanza en un tiempo T_{máx} de menos de 5 h, preferiblemente menos de 4 h, más preferiblemente menos de 3 h, menos de 2 h, menos de 1,5 h, incluso más preferiblemente menos de 1 h tras la administración de dicha formulación oral sólida.
- Además, la concentración máxima en sangre del compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo, se alcanza en un tiempo T_{máx} de entre 0,5 y 4 horas, entre 0,5 y 2 horas, preferiblemente entre 0,5 y 1,5 horas, más preferiblemente en un tiempo de entre 0,5 y 1 hora tras la administración de dicha formulación oral sólida. Preferiblemente, dicha formulación oral sólida es un comprimido dispersable. De manera notable, en un tiempo de 0,5 horas tras la administración de la formulación oral sólida, la concentración en sangre del compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo, es de al menos el 25%, al menos el 35%, al menos el 40%, al menos el 45%, al menos el 55%, al menos el 65%, al menos el 75% o al menos el 85% de la C_{máx}. Preferiblemente, dicha formulación oral sólida es un comprimido dispersable. Además, en un tiempo de 0,5 horas tras la administración de la formulación oral sólida, la concentración en sangre del compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo, está comprendida entre el 35% y el 100%, entre el 45% y el 100%, entre el 55% y el 100% de la C_{máx}, preferentemente entre el 57% y el 92% de la C_{máx} lo que indica que la formulación oral sólida es adecuada para proporcionar un rápido comienzo de acción. Preferiblemente, dicha formulación oral sólida es un comprimido dispersable. Tal como se muestra en los ejemplos, en un tiempo de 0,5 horas tras la administración del comprimido dispersable, la concentración en sangre del compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona, está comprendida entre el 59% y el 100% de la C_{máx} en sujetos animales (tabla 17), preferentemente entre el 57% y el 92% de la C_{máx} en sujetos humanos (tabla 22).
- Por tanto, la presente invención proporciona una formulación oral dispersable sólida, preferiblemente un comprimido dispersable que es adecuado para proporcionar un rápido comienzo de acción, que es crucial para el tratamiento del trabajo de parto prematuro y el parto prematuro. En particular, se ha demostrado que la concentración máxima del principio activo (3Z,5S) se detecta rápidamente alrededor de las 4 horas, 2 horas, 1,5 horas o 1 hora tras la administración del comprimido dispersable de la presente invención.
- Además, la formulación oral dispersable sólida de la presente invención se caracteriza por una biodisponibilidad del compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo, comprendida entre el 50-100% y/o el 50-99%. Preferiblemente, dicha biodisponibilidad está comprendida entre el 75-100% o el 75-99%, más preferiblemente, entre el 80-100% o el 80-99%. Tal como se usa en el presente documento, el término "biodisponibilidad" (F%) se refiere a la fracción de una dosis administrada de un producto que alcanza la circulación sistémica. Por definición, cuando el producto se administra por vía intravenosa, su biodisponibilidad es del 100%. Cuando el producto se administra a través de otras vías, su biodisponibilidad generalmente disminuye.
- Tal como se muestra en los ejemplos, la biodisponibilidad (F%) de las formulaciones orales dispersables sólidas de la presente invención, está comprendida entre el 58% y el 90% (tabla 16). En particular, la biodisponibilidad de la formulación oral sólida en forma de un comprimido dispersable está comprendida entre el 80% y el 100% (tabla 18, el 102% en la tabla 18 se indica como el 100% basándose en la desviación estándar). En particular, se ha demostrado que la biodisponibilidad del principio activo (3Z,5S) es de aproximadamente el 89% tras la administración del comprimido dispersable de la presente invención (tabla 16).
- Ventajosamente, los pacientes a los que se les administra la formulación oral dispersable sólida de la presente invención se beneficiarán de un rápido comienzo de acción y/o una buena biodisponibilidad.
- Además, la presente invención proporciona una formulación oral dispersable sólida que comprende:

el 20% en peso de un compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo;

5 el 1-20% en peso de silicato de calcio;

el 0,1-20% en peso de PVP30K;

el 0,01-5% en peso de poloxámero 188;

10 el 0,5-20% en peso de croscarmelosa de sodio;

el 1-90% en peso de celulosa microcristalina 112;

15 el 1-90% en peso de lactosa monohidratada;

el 0,01-0,5% en peso de sacarina sódica; y

el 0,1-10% en peso de dibehenato de glicerol.

20 Alternativamente, la presente invención proporciona un comprimido dispersable que comprende el 20% en peso de un compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona, y el 0,5-20% en peso de un disgregante. Preferiblemente dicho disgregante es croscarmelosa de sodio.

25 También se proporciona alternativamente un comprimido dispersable que comprende el 20% en peso de un compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona, y el 1-20% en peso de un portador. Preferiblemente, dicho portador es silicato de calcio.

30 Alternativamente, proporciona además un comprimido dispersable que comprende el 20% en peso de un compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona, y el 0,01-5% en peso de un agente humectante. Preferiblemente, dicho agente humectante es poloxámero 188.

Preferiblemente, dicha formulación oral dispersable sólida consiste en:

35 el 20% en peso de un compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo,

el 5% en peso de silicato de calcio,

40 el 1% en peso de PVP30K,

el 2% en peso de poloxámero 188,

el 5% en peso de croscarmelosa de sodio,

45 el 15% en peso de celulosa microcristalina 112,

el 47,8% en peso de lactosa monohidratada,

50 el 0,2% en peso de sacarina sódica y

el 4% en peso de dibehenato de glicerol.

55 Aunque el compuesto O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o el metabolito activo del mismo puede usarse como el único principio activo de la formulación oral sólida, también es posible que el compuesto se use en combinación con al menos uno o más compuestos activos adicionales. Tales compuestos activos adicionales pueden ser compuestos adicionales según la invención, u otros compuestos activos seleccionados del grupo que comprende bloqueantes de los canales de calcio, sulfato de magnesio, moduladores de prostaglandina selectivos, agonistas beta-2-adrenérgicos, agonistas de receptores beta-3-adrenérgicos y/o corticosteroides.

60 Preferiblemente, los corticosteroides se seleccionan del grupo que comprende betametasona y dexametasona y/o sales de las mismas. Estos corticosteroides se administran antes del parto para acelerar el desarrollo y la maduración pulmonares de un feto prematuro para prevenir el síndrome de dificultad respiratoria (RDS) y otras complicaciones relacionadas tras el parto prematuro.

65 Alternativamente, la formulación oral sólida de la invención puede administrarse de manera concomitante o

separada con al menos un compuesto seleccionado del grupo que comprende bloqueantes de los canales de calcio (tal como nifedipina), sulfato de magnesio, moduladores de receptores de prostaglandina (tales como agonistas o antagonistas de cualquiera de los receptores EP1 o EP2 o EP3 o EP4 o FP), inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (tal como indometacina, nimesulida, sulindaco, rofecoxib, celecoxib), agonistas beta-2-adrenérgicos (tales como ritodrina, terbutalina, salbutamol), agonistas de receptores beta-3-adrenérgicos, donadores de ácido nítrico (tales como trinitrato de glicerilo) y/o corticosteroides (tales como dexametasona, betametasona).

Tal como se usa en el presente documento, el término “de manera concomitante” se refiere a la administración de una formulación oral sólida que comprende un compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo, que va seguida luego inmediatamente por la administración de al menos un compuesto seleccionado del grupo dado a conocer anteriormente en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, el término “de manera separada” engloba la administración secuencial o posterior y se refiere a la administración de una formulación oral sólida de la invención que comprende el compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo, seguido por un periodo de tiempo de interrupción, que va seguida luego por la administración de al menos un compuesto dado a conocer anteriormente en el presente documento.

El compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo, es un agonista del receptor de oxitocina.

Tal como se usa en el presente documento, el término “agonista del receptor de oxitocina” se refiere a un compuesto que funciona inhibiendo (parcial o completamente) o bloqueando el receptor de oxitocina (OT-R), impidiendo de ese modo la activación del receptor por la oxitocina.

Generalmente, el compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo, es un antagonista del receptor V1a de vasopresina.

Tal como se usa en el presente documento, el término “antagonista del receptor V1a de vasopresina” se refiere a un compuesto que funciona inhibiendo (parcial o completamente) o bloqueando el receptor V1a de vasopresina (también conocido como receptor 1A de arginina-vasopresina), impidiendo de ese modo la activación del receptor por la vasopresina. El receptor V1a de vasopresina es uno de los tres tipos de receptor principales para la hormona peptídica arginina-vasopresina, siendo los otros los receptores V1b y V2.

Por tanto, la presente invención se refiere a una formulación oral dispersable sólida que comprende un compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo, y al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que dicho compuesto es un antagonista del receptor de oxitocina y/o un agonista del receptor V1a de vasopresina.

Los trastornos asociados con la actividad del receptor de oxitocina y/o la actividad del receptor V1a de vasopresina se seleccionan del grupo no limitativo que comprende trabajo de parto prematuro, parto prematuro, fallo de implantación del embrión debido a contracciones uterinas, dismenorrea, eyaculación precoz, disfunción sexual, endometriosis, esterilidad, hiperplasia prostática benigna, trastornos neuropsiquiátricos, autismo, trastornos de la conducta social, estrés psicosocial y/o trastornos cardiovasculares.

El término “trabajo de parto prematuro” que se denomina también “trabajo de parto pretérmino”, significa la expulsión del útero de un recién nacido viable antes del final normal de la gestación, o más particularmente, el comienzo del trabajo de parto con borramiento y dilatación del cuello uterino antes de la 37ª semana de gestación. Puede estar asociado o no con hemorragia vaginal o rotura de las membranas.

El término “dismenorrea” se refiere a un estado caracterizado por dolor cíclico asociado con la menstruación durante los ciclos ovulatorios. Se cree que el dolor es resultado de contracciones uterinas e isquemia.

El término “disfunción sexual” se refiere a cualquier alteración o variación en las cuatro fases, fase de excitación, fase de meseta, fase de orgasmo y fase de resolución que caracterizan la respuesta sexual humana.

El término “trastornos neuropsiquiátricos” tal como se usa en el presente documento se refiere a trastornos mentales atribuibles a enfermedades del sistema nervioso, por ejemplo depresión, trastorno obsesivo-compulsivo y otros.

El término “trastornos de la conducta social” tal como se usa en el presente documento se refiere a alteración emocional, tipos inapropiados de conducta o sentimientos, estado de ánimo dominante de infelicidad o depresión y una variedad de dificultades percibidas para crear o mantener relaciones interpersonales satisfactorias. El término “estrés psicosocial” tal como se usa en el presente documento se refiere a un estado que resulta de una amenaza percibida al estado social, la consideración social, la autoestima, el respecto o la aceptación dentro de un grupo, y que conduce al desarrollo de una respuesta de estrés en el organismo y a síntomas físicos.

- 5 Las tecnologías de reproducción asistida son métodos aplicados en seres humanos para el tratamiento de la esterilidad y en animales para producir embarazos. La esterilidad, que afecta aproximadamente al 10% de las parejas humanas en todo el mundo, puede tratarse mediante fecundación *in vitro* y transferencia de embriones (IVF-ET) o en los casos menos complicados, mediante inseminación artificial. Generalmente, el éxito de una transferencia de embriones depende de la receptividad uterina, una entidad que se define por la capacidad del útero para proporcionar las condiciones óptimas que exigen la implantación apropiada y el desarrollo embrionario. Los componentes básicos de la receptividad uterina son la actividad contráctil uterina y el estado del endometrio.
- 10 Las contracciones uterinas que se producen durante la transferencia de embriones pueden expulsar a los embriones del útero hacia la vagina o las trompas de Falopio, lo que puede ser una causa de un tratamiento insatisfactorio, o en el segundo caso una causa de un embarazo extrauterino, una complicación grave, potencialmente mortal.
- 15 Por tanto, la presente invención proporciona una formulación oral dispersable sólida, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de trastornos seleccionados del grupo que comprende trabajo de parto prematuro, parto prematuro, dismenorrea, eyaculación precoz, disfunción sexual, endometriosis, fallo de implantación del embrión debido a contracciones uterinas, esterilidad, hiperplasia prostática benigna, trastornos neuropsiquiátricos, autismo, trastornos de la conducta social, estrés psicosocial y/o trastornos cardiovasculares. Preferiblemente, dicha formulación oral sólida es un comprimido dispersable.
- 20 Preferiblemente, la presente invención proporciona una formulación oral sólida para su uso en el tratamiento y/o la prevención de trabajo de parto prematuro, parto prematuro, dismenorrea y fallo de implantación del embrión debido a contracciones uterinas.
- 25 La presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de una formulación oral dispersable sólida que comprende un compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo, caracterizado por una etapa de granulación en húmedo.
- 30 En la granulación en húmedo, los gránulos se forman mediante la adición sobre partículas de polvo de un líquido tal como agua, etanol e isopropanol, o bien solo o bien en combinación.
- 35 Preferiblemente, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un comprimido que comprende un compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo, caracterizado por una etapa de granulación en húmedo. Más preferiblemente, dicho comprimido es un comprimido dispersable.
- 40 Alternativamente, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de una formulación oral dispersable sólida que comprende un compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo, y al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, caracterizado por las etapas de:
- 45 (i) mezclar el compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo, y al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;
- (ii) granular en húmedo;
- 50 (iii) tamizar los gránulos;
- (iv) combinar con un lubricante tal como dibehenato de glicerol; y
- (v) comprimir la mezcla obtenida en la etapa (iv) para formar un comprimido. Dicho comprimido es un comprimido dispersable.
- 55 Los núcleos del comprimido pueden variar en forma y ser, por ejemplo, redondos, ovalados, alargados, cilíndricos o cualquier otra forma adecuada.
- 60 La presente invención también proporciona un kit que comprende una formulación oral dispersable sólida que comprende un compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y/o un metabolito activo del mismo, y al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, e información para el uso de la misma. La información contiene instrucciones para administrar la formulación oral a un sujeto que la necesita. Generalmente, en la presente invención el sujeto que la necesita es preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano, más preferiblemente una mujer.
- 65 Por motivos prácticos, la formulación oral dispersable sólida de la presente invención puede envasarse en una dosis

unitaria. Tal como se usa en el presente documento, el término "dosis unitaria" se refiere a una formulación oral sólida que se dispensa en un envase listo para administrar al paciente. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada de producto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con al menos uno o más excipientes farmacéuticos adecuados.

Ejemplos

Ejemplo 1: Purificación de O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona

1.1 Síntesis de O-metiloxima de (3Z/E,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona

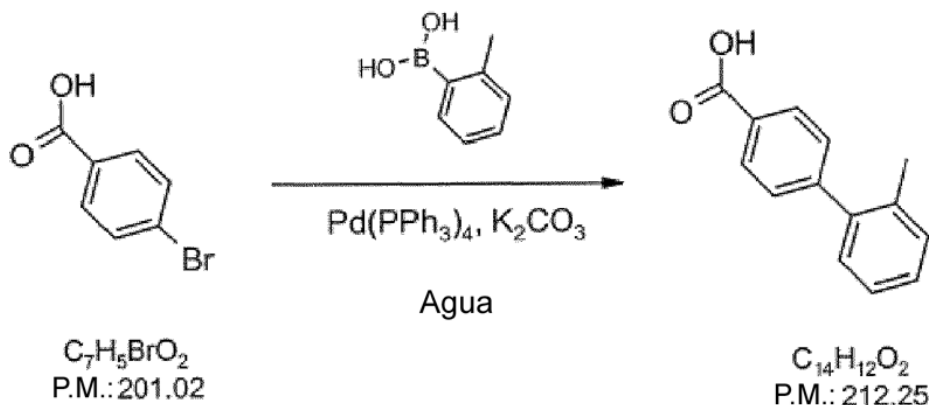
En la presente invención, el compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona se obtuvo como una mezcla isomérica en bruto que comprende O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y O-metiloxima de (3E,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona.

Rutas de síntesis de compuestos usados en la invención son, por ejemplo, las descritas en los documentos WO2004005249 y WO2005082848.

El compuesto "O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona" usado en el presente documento también se define como "O-metiloxima de (4Z,2S)-2-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-4-ona" dependiendo de la nomenclatura usada.

El compuesto O-metiloxima de (3Z/E,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona también puede prepararse siguiendo las etapas 1 a 6 tal como se describe a continuación:

Etapas 1: Preparación de ácido 4-(2-metilfenil)benzoico



Se cargó una disolución de carbonato de potasio (0,908 kg, 6,57 mol, 2,06 en peso) en agua (2,20 l, 5,0 volúmenes) en una suspensión de ácido 4-bromobenzoico (0,441 kg, 2,19 mol, 1,0 en peso) en agua (4,41 l, 15,0 volúmenes) a de 15 a 25°C. Se agitó la suspensión resultante a de 15 a 25°C y se desgasificó tres veces usando un ciclo de purga de vacío-nitrógeno. Se cargó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,022 kg, 0,019 mol, 0,05 en peso) y se repitió el ciclo de purga de vacío-nitrógeno. Se desgasificó una disolución de ácido o-tolilborónico (0,313 kg, 2,30 mol, 0,707 en peso) en metanol (3,53 l, 8,0 volúmenes) tres veces, usando un ciclo de purga de vacío-nitrógeno, y después se cargó en la suspensión de ácido 4-bromobenzoico a de 15 a 25°C. Se calentó la mezcla de reacción hasta, y se mantuvo a, reflujo (de 71 a 78°C) hasta completarse la reacción (se considera que la reacción se ha completado a una conversión del 95%), según se determinó mediante análisis por ¹H-RMN (d6-DMSO), normalmente de 1,5 a 2,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción hasta 15 volúmenes a vacío a de 40 a 45°C. Se añadieron tolueno (4,41 l, 10,0 volúmenes) y tetrahydrofurano (4,41 l, 10,0 volúmenes) al residuo, se agitó vigorosamente la mezcla resultante y se acidificó hasta pH 1 con ácido clorhídrico (6 M, 2,00 l, 4,5 volúmenes). Se agitó el contenido vigorosamente durante de 30 a 60 minutos y se separaron las fases. Se añadieron tolueno (2,20 l, 5,0 volúmenes) y tetrahydrofurano (2,20 l, 5,0 volúmenes) a la fase acuosa y se agitó la mezcla durante de 5 a 10 minutos. Se separaron las fases, se filtraron las fases orgánicas combinadas y se concentraron hasta 10,0 volúmenes a vacío a de 35 a 40°C. Se añadió tolueno (4,41 l, 10,0 volúmenes) al residuo y se concentró el resultante a vacío a de 35 a 40°C. Se determinó el contenido en tetrahydrofurano de la suspensión resultante mediante análisis por ¹H-RMN (d6-DMSO) (nivel de paso: ≤1,0% p/p de tetrahydrofurano con respecto a tolueno). Se enfrió la suspensión hasta, y se envejeció a, de 0 a 5°C durante de 30 a 60 minutos, se recogió el sólido mediante filtración y se lavó la torta de filtro con tolueno (2,20 l, 5,0 volúmenes). Se secó el sólido en un horno de vacío a de 35 a 40°C para dar ácido 4-(2-metilfenil)benzoico [0,438 kg, 94,1% teórico, 99,3% p/p, ¹H-RMN (d6-DMSO) que concuerda con la estructura] como

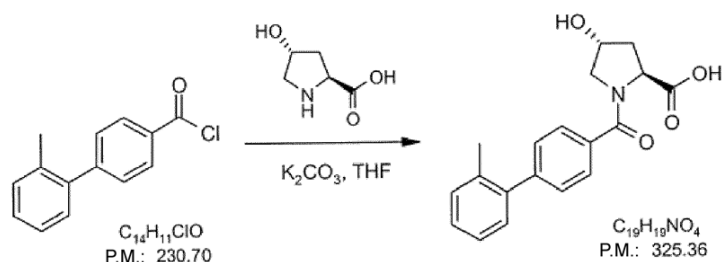
un sólido de color amarillo pálido.

Etapa 2: Preparación de cloruro del ácido 4-(2-metilfenil)benzoico



5 Se añadió cloruro de tionilo (0,300 l, 4,11 mol, 0,685 volúmenes) a una suspensión de ácido 4-(2-metilfenil)benzoico (0,435 kg, 2,05 mol, 1,0 en peso) en tolueno (4,35 l, 10,0 volúmenes) a de 10 a 25°C y se calentó la mezcla hasta, y se mantuvo a, de 75 a 80°C hasta completarse mediante análisis por ¹H-RMN (d₆-benceno), normalmente de 4 a 10 5 horas. La terminación de la reacción estaba acompañada por la formación de una disolución turbia. Se concentró lo resultante hasta 5,0 volúmenes mediante eliminación de tolueno a presión reducida a de 35 a 45°C. Se añadió tolueno (2,18 l, 5,0 volúmenes) al concentrado y se concentró la mezcla hasta 4,0 volúmenes mediante eliminación de tolueno a presión reducida a de 35 a 45°C. Se filtró lo resultante a través de papel de microfibras de vidrio y se lavó la torta de filtro con tolueno (0,44 l, 1,0 volúmenes). La disolución en tolueno de cloruro del ácido 4-(2- 15 metilfenil)benzoico [0,439 kg, 92,8% teórico, 100,9% p/p, ¹H-RMN (d₆-benceno) que concuerda con la estructura] se usó directamente en la etapa 3.

Etapa 3: Preparación de (4R)-4-hidroxi-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)-carbonil]-L-prolina



20 Se cargó una disolución de carbonato de potasio (0,526 kg, 3,81 mol, 1,2 en peso) en agua (0,57 l, 1,3 volúmenes) en una disolución de 4-hidroxi-L-prolina (0,274 kg, 2,09 mol, 0,625 en peso) en tetrahidrofurano (2,20 l, 5,0 volúmenes) y agua (0,44 l, 1,0 volúmenes) a de 15 a 25°C seguido por un aclarado en línea de agua (0,44 l, 1,0 25 volúmenes). Se enfrió la mezcla hasta de 0 a 5°C con agitación rápida y se cargó una disolución de cloruro del ácido 4-(2-metilfenil)benzoico (0,438 kg, 1,90 mol, 1,0 en peso) en tolueno (2,19 l, 5,0 volúmenes) a esa temperatura seguido por un aclarado en línea de tolueno (0,44 l, 1,0 volúmenes). Se calentó la mezcla de reacción hasta de 15 a 25°C a lo largo de 1 a 2 horas y se agitó a esta temperatura hasta que se consideró completa mediante análisis por CCF. Se cargó agua (2,20 l, 5,0 volúmenes) en la mezcla de reacción a de 15 a 25°C y se separaron las fases. Se 30 acidificó la fase acuosa hasta pH de 5 a 6 con ácido clorhídrico ac. (6 M, 0,66 l, 1,5 volúmenes) y después hasta pH 1 con ácido clorhídrico ac. (2 M, 0,88 l, 2,0 volúmenes) a de 15 a 25°C. Se enfrió la mezcla hasta, y se envejeció a, de 0 a 5°C durante de 30 a 60 minutos, se recogió el sólido precipitado mediante filtración, se lavó la torta de filtro con agua (2x 1,75 l, 2x 4,0 volúmenes) y tolueno (0,88 l, 2,0 volúmenes) y se secó sobre el filtro durante de 12 a 24 35 horas. Se secó el sólido recogido a vacío a de 40 a 45°C hasta que el contenido en agua mediante KF era ≤0,2% p/p para proporcionar (4R)-4-hidroxi-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L-prolina [0,599 kg, 97,0% teórico, 136,8% p/p, ¹H-RMN (d₆-DMSO) que concuerda con la estructura] como un sólido blanquecino.

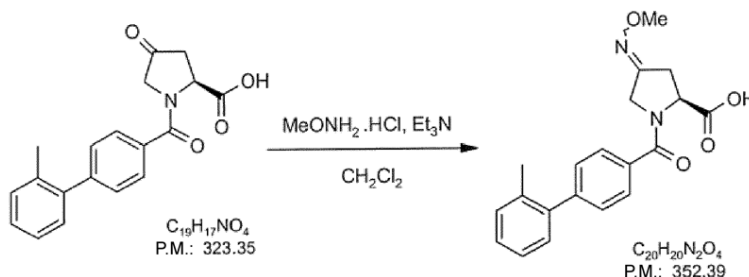
Etapa 4: Preparación de 1-(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil-4-oxo-L-prolina



40

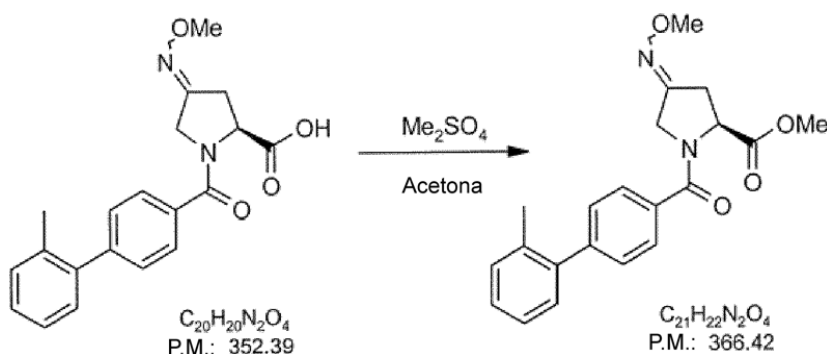
Se cargó trietilamina (1,80 l, 13,56 mol, 3,0 volúmenes) en una disolución de (4R)-4-hidroxi-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L-prolina (0,598 kg, 1,84 mol, 1,0 en peso) en dimetilsulfóxido (4,42 l, 7,4 volúmenes) a de 15 a 20°C. Se cargó complejo de piridina-trióxido de azufre (0,879 kg, 5,52 mol, 1,47 en peso) en porciones a 15 y 25°C y se agitó la mezcla de reacción a esa temperatura hasta completarse la reacción, según se determinó mediante análisis por CCF (normalmente de 1 a 3 horas). Se extinguió la reacción con ácido clorhídrico ac. (3 M, 4,80 l, 8,0 volúmenes) a de 0 a 30°C, se cargaron tetrahidrofurano (3,00 l, 5,0 volúmenes) y heptanos (0,60 l, 1,0 volúmenes), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con tetrahidrofurano (2x 3,00 l, 2x 5,0 volúmenes). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con ácido clorhídrico ac. (1 M, 2x 1,20 l, 2x 2,0 volúmenes) y disolución saturada de cloruro de sodio (2x 1,20 l, 2x 2,0 volúmenes), se combinaron los lavados acuosos y se sometieron a reextracción con tetrahidrofurano (2x 0,60 l, 2x 1,0 volúmenes). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio (1,794 kg, 3,0 en peso), se filtraron, se lavó la torta de filtro con tetrahidrofurano (0,60 l, 1,0 volúmenes) y se concentraron los filtrados a vacío a de 40 a 45°C para dar una espuma de color marrón pálido. Se cargó acetato de etilo (6,00 l, 10,0 volúmenes) en la espuma, se agitó el contenido durante de 5 a 10 minutos para obtener la disolución y se eliminó el disolvente a vacío a de 40 a 45°C. Se repitió esto usando acetato de etilo (6,00 l, 5,0 volúmenes) hasta que no se detectó tetrahidrofurano mediante análisis por ¹H-RMN (d₆-DMSO). Se suspendió el residuo en acetato de etilo (4,80 l, 8,0 volúmenes), se añadió carbono activado (0,084 kg, 0,14 en peso) seguido por un aclarado en línea de acetato de etilo (3,00 l, 5,0 volúmenes), se calentó lo resultante hasta, y se mantuvo a, de 70 a 80°C durante de 20 a 30 minutos, se enfrió hasta de 40 a 55°C y se filtró a través de papel de microfibras de vidrio. Se lavó la torta de filtro con acetato de etilo (1,50 l, 2,5 volúmenes) y se lavaron los filtrados combinados y se concentraron hasta de 2,5 a 3,5 volúmenes a vacío a de 40 a 45°C. La cristalización comenzó durante la concentración. Se transfirió el concentrado a un recipiente adecuado con un aclarado en línea de acetato de etilo (0,30 l, 0,5 volúmenes) y se calentó hasta de 70 a 80°C. Se añadió acetato de etilo adicional (0,30 l, 0,5 volúmenes) según fue necesario para lograr la disolución. Se añadieron heptanos (1,80 l, 3,0 volúmenes) a de 70 a 80°C y se dejó enfriar el contenido hasta entre 15 y 25°C a lo largo de 1 a 2 horas. Se enfrió adicionalmente la suspensión hasta, y se envejeció a, de 0 a 5°C durante de 2 a 3 horas, se filtró y se lavó la torta de filtro con acetato de etilo:heptanos (1:1, 0,60 l, 1,0 volúmenes) a de 0 a 5°C seguido por heptanos (3,0 l, 2,5 volúmenes). Se secó el sólido recogido a vacío a de 40 a 45°C para dar 1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-4-oxo-L-prolina [0,444 kg, 74,7% teórico, 74,2% p/p, ¹H-RMN (d₆-DMSO) que concuerda con la estructura] como un sólido blanquecino.

Etapa 5: Preparación de (4Z/E)-4-metoxiimino-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L-prolina



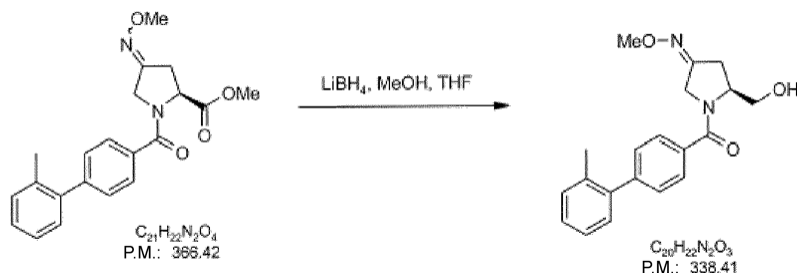
Se añadió trietilamina (0,40 l, 2,85 mol, 0,92 volúmenes) a una disolución de 1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-4-oxo-L-prolina (0,434 kg, 1,34 mol, 1,0 en peso) en diclorometano (4,40 l, 10,0 volúmenes) a de 10 a 25°C seguido por un aclarado en línea de diclorometano (0,43 l, 1,0 volúmenes). Se añadió clorhidrato de metoxilamina (0,130 kg, 1,56 mol, 0,30 en peso) en porciones a de 10 a 25°C seguido por un aclarado en línea de diclorometano (0,43 l, 1,0 volúmenes) y se agitó la mezcla de reacción a de 10 a 25°C hasta completarse la reacción, según se determinó mediante análisis por CCF (normalmente de 3 a 5 horas, eluyente de CCF: diclorometano:metanol:ácido acético (90:10:1); visualización por UV). Se eliminó el disolvente a vacío a de 35 a 40°C, se disolvió lo resultante en acetato de etilo (4,40 l, 10,0 volúmenes) y se lavó con ácido clorhídrico ac. (1 M, 2x 2,20 l, 2x 5,0 volúmenes). Se sometieron los lavados ácidos a reextracción con acetato de etilo (2,20 l, 5,0 volúmenes), se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución ac. sat. de cloruro de sodio (3,10 l, 7,0 volúmenes), se secaron sobre sulfato de magnesio (0,300 kg, 0,69 en peso), se filtraron y se lavó la torta de filtro con acetato de etilo (2,20 l, 5,0 volúmenes). Se combinaron el filtrado y los lavados y se concentraron a vacío a de 35 a 40°C para proporcionar 4-metoxiimino-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L-prolina [0,476 kg, 100,6% teórico, 109,6% p/p, ¹H-RMN (CDCl₃) que concuerda con la estructura] como un sólido blanquecino.

Etapa 6: Preparación de pirrolidin-2-carboxilato de (4Z/E,2S)-metil-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)-carbonil]-4-metoxiimino



Se añadió carbonato de potasio (0,476 kg, 3,44 mol, 1,0 en peso) a una disolución de 4-metoxiimino-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L-prolina (0,475 kg, 1,35 mol, 1,0 en peso) en acetona (4,75 l, 10,0 volúmenes) y se enfrió la mezcla hasta de 0 a 10°C. Se añadió sulfato de dimetilo (0,128 l, 1,35 mol, 0,27 volúmenes) a de 0 a 15°C y se agitó la mezcla a de 15 a 25°C hasta completarse la reacción, según se determinó mediante análisis por CCF, normalmente de 3 a 16 horas. Se eliminó el disolvente a vacío a de 40 a 45°C y se repartió lo resultante entre acetato de etilo (3,80 l, 8,0 volúmenes) y agua (3,80 l, 8,0 volúmenes). Se separaron las fases, se lavó la fase orgánica con disolución ac. sat. de cloruro de sodio (2,85 l, 6,0 volúmenes), se secó sobre sulfato de sodio (0,953 kg, 2,0 en peso) y se filtró. Se lavó la torta de filtro con acetato de etilo (0,48 l, 1,0 volúmenes) y se concentraron el filtrado y el lavado combinados a vacío a de 40 a 45°C. Se eliminó el exceso de acetato de etilo mediante destilación azeotrópica con tetrahidrofurano (2x 0,95 l, 2x 2,0 volúmenes) a vacío a de 40 a 45°C para dar pirrolidin-2-carboxilato de (4Z/E,2S)-metil-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)-carbonil]-4-metoxiimino [0,492 kg, 99,6% teórico, 103,6% p/p, ¹H-RMN (CDCl₃) que concuerda con la estructura] como un aceite marrón viscoso.

Etapa 7: Preparación de O-metiloxima de (3Z/E,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona



Se añadió borohidruro de litio (0,049 kg, 2,26 mol, 0,1 en peso) en porciones bajo nitrógeno a una disolución con agitación de pirrolidin-2-carboxilato de (4Z/E,2S)-metil-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-4-metoxiimino (0,492 kg, 1,34 mol, 1,0 en peso) en tetrahidrofurano (2,31 l, 4,7 volúmenes) y metanol (2,31 l, 4,7 volúmenes) a de 0 a 30°C. Se agitó la mezcla a de 15 a 25°C hasta completarse la reacción, según se determinó mediante análisis por CCF (eluyente: acetato de etilo; visualización: ninhidrina), normalmente de 2 a 6 horas. Se extinguió la mezcla de reacción con agua (0,40 l, 0,8 volúmenes) a de 15 a 25°C y se agitó a de 15 a 25°C durante de 16 a 20 horas. Se concentró lo resultante a vacío a de 40 a 45°C y se repartió el residuo entre agua (2,46 l, 5,0 volúmenes) y acetato de etilo (4,92 l, 10,0 volúmenes). Se separaron las fases, se lavó la fase orgánica secuencialmente con ácido clorhídrico ac. (1 M, 2,46 l, 5,0 volúmenes), disolución ac. sat. de hidrogenocarbonato de sodio (2,46 l, 5,0 volúmenes) y disolución ac. sat. de cloruro de sodio (2,46 l, 5,0 volúmenes). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio (0,985 kg, 2,0 en peso), se filtró y se lavó la torta de filtro con acetato de etilo (0,50 l, 1,0 volúmenes). Se concentraron el filtrado y el lavado combinados a vacío para dar una mezcla isomérica en bruto que comprendía O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil] pirrolidin-3-ona y O-metiloxima de (3E,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona [0,395 kg, 86,9% teórico, 80,3% p/p, ¹H-RMN (CDCl₃) que concuerda con la estructura; el 82,0% de área mediante HPLC, razón Z/E de 71,4:28,6] como un aceite marrón viscoso. Se disolvió el aceite en tolueno (0,40 l, 1,0 volúmenes, con respecto al peso de producto) y se almacenó hasta que se requirió.

1.2 Cromatografía ultrarrápida en seco de O-metiloxima de (3Z/E,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona en bruto

Se intentó una purificación mediante cromatografía ultrarrápida en seco de la mezcla isomérica en bruto obtenida siguiendo el protocolo descrito anteriormente usando diferentes condiciones de elución. Volvió a disolverse una mezcla en bruto de O-metiloxima de (3Z/E,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona concentrada hasta sequedad en 2 volúmenes de tolueno y se cargó sobre un lecho de SiO₂ (5 en peso) antes de la elución usando fracciones de 25 volúmenes de eluyente.

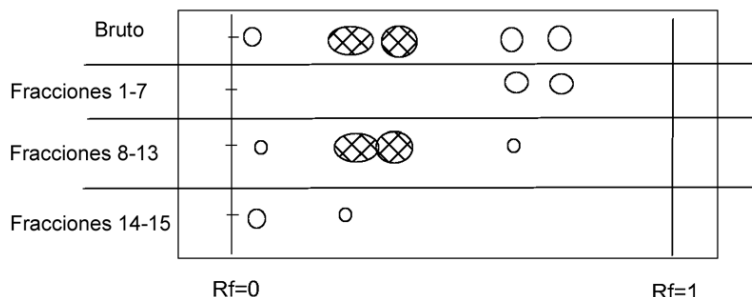
Fracciones 1-5: se eluyeron con tolueno puro

Fracciones 6-10: se eluyeron con tolueno / MeOH al 1% vol/vol

5

Fracciones 10 a 15: se eluyeron con tolueno / MeOH al 2% vol/vol

Perfil de CCF esquemático de las fracciones recogidas



10 Las formas Z y E se muestran mediante puntos con sombreado. Se combinaron las fracciones 8 a 13 y se concentraron hasta sequedad. Los resultados muestran una recuperación del 75%. No hubo ninguna mejora de la razón E/Z. Se observó una ganancia minoritaria de aproximadamente el 4% de área en la pureza de la mezcla isomérica (E+Z) antes y después de la cromatografía ultrarrápida en seco (tabla 1).

15 Tabla 1: Perfil de impurezas comparativo antes y después de la cromatografía ultrarrápida en seco

	Área en %			
	Impureza a TRR 0,7	Isómeros E+Z	Impureza a TRR 1,08	TRR 1,12 (Ar-ArCH ₂ OH)
Antes de la cromatografía ultrarrápida en seco	4,6	91,3	<0,5	4,1
Después de cromatografía ultrarrápida en seco	2,5	95,6	<0,5	0,7

TRR: Tiempo de retención relativo

20 La cromatografía ultrarrápida en seco de la mezcla isomérica en bruto no permite la purificación de O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona. La razón E/Z antes y después de la cromatografía ultrarrápida en seco permanece en el intervalo de 30/70 a 40/60. Además, tal enfoque debe considerarse en base a la escala a la que tiene que llevarse a cabo la operación. A una escala de 20 l, esta operación no sería un enfoque que ahorre tiempo.

25 **1.3 Evaluación hacia la cristalización de la forma Z pura a partir de la mezcla isomérica en bruto**

La primera parte de la evaluación hacia la cristalización de la O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona pura a partir de la mezcla en bruto de O-metiloxima de (3Z/E,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona fue buscar unas condiciones de solubilidad y de cristalización posible de la O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona pura. Los resultados de las pruebas de solubilidad/cristalización llevadas a cabo a una escala de 15 mg se notifican en la tabla 2 a continuación.

30 Tabla 2: Datos de solubilidad cualitativos para O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona

35

Disolvente	Se disuelve en:	Comentario
heptanos	--	insoluble en 20 volúmenes
tolueno	2 volúmenes en frío	
DIPE	40 volúmenes en caliente	
THF	4 volúmenes en frío	
tBuOH	6 volúmenes en caliente	
MIBK	4 volúmenes en caliente	
IPA	4 volúmenes en caliente	

El examen de solubilidad inicial mostró que el isómero O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona puro es soluble en una gama de disolventes. Basándose en los resultados anteriores, se examinó la cristalización mediante adición de anti-disolvente y los resultados se notifican en la tabla 3.

5 Se añadió el anti-disolvente a una disolución caliente a aproximadamente 40-50°C y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente.

En particular, se añadió el agua (anti-disolvente) a una disolución caliente (40-50°C) de O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona en IPA hasta que se alcanzó la turbidez y se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente.

10

Tabla 3: Cristalización mediante adición de anti-disolvente

Disolvente	Antidisolvente	Comentario
tolueno, 20 volúmenes	heptanos, 39 volúmenes	precipitación de aceite
THF, 10 volúmenes	heptanos, 40 volúmenes	precipitación de aceite
tBuOH, 10 volúmenes	agua, 20 volúmenes	precipitación de aceite
MIBK, 10 volúmenes	heptanos, 40 volúmenes	precipitación de aceite
IPA, 20 volúmenes	agua, 160 volúmenes	sólido muy fino, precipitación de aceite al reposar
IPA, 8 volúmenes	agua, 18 volúmenes	sólido muy fino, precipitación de aceite al reposar
DMSO, 10 volúmenes	agua, 12 volúmenes	gel
NMP, 10 volúmenes	agua, 28 volúmenes	precipitación de aceite
MeOH, 10 volúmenes	agua, 10 volúmenes	precipitación de aceite
DMSO, 20 volúmenes	agua, 16 volúmenes	precipitación de aceite
acetona, 10 volúmenes	agua, 10 volúmenes	precipitación de aceite
DCM, 10 volúmenes	heptanos, 50 volúmenes	precipitación de aceite

15 Se aplicaron las condiciones de cristalización de IPA/agua a una mezcla isomérica en bruto. En primer lugar se concentró la disolución en tolueno hasta sequedad antes de la disolución en IPA (8 volúmenes) y la adición de agua (18 volúmenes). Desafortunadamente, esto dio como resultado una separación de mezcla de material como aceite.

En otro experimento, se añadió el antidisolvente a una disolución de O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona en bruto (pureza del 90,4% de área, contenía el 0,5% p/p de tolueno y el 3,7% p/p de THF) a temperatura ambiente hasta que se alcanzó la turbidez y se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente (tabla 4).

20

Tabla 4: Cristalización mediante adición de agua a 18-22°C

25

Disolvente	Antidisolvente	Comentario
MeOH, 5 volúmenes	agua, 3 volúmenes	precipitación de aceite
DMSO, 5 volúmenes	agua, 3 volúmenes	precipitación de aceite

En este punto de la investigación, no se han identificado condiciones adecuadas de cristalización de la O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona pura o que permitan el aislamiento de sólido que contenga O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona.

Se llevaron a cabo intentos adicionales de cristalización usando mezcla isomérica en bruto de O-metiloxima de (3Z/E,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona. En todos los casos, el volumen de disolventes era menor que lo que se usó anteriormente y se basó sólo en un único disolvente. El material en bruto (razón E/Z de 33:67 y pureza (E+Z) del 79,52% de área) usado para esta cristalización se concentró hasta obtener una espuma (tabla 5).

35

Tabla 5: cristalización a partir de un único disolvente a un volumen menor

Material	Disolvente	Envejecimiento en congelador	Envejecimiento en nevera
"Z puro"	Acetato de etilo, 1,8 volúmenes	Cristaliza, vuelve a disolverse a medida que se calienta	Permanece en disolución, con y sin sembrado tras 2 días.
Bruto		No cristaliza con o sin sembrado.	n/a
"Z puro"	Dietil éter, 2,3 volúmenes	Al añadir éter a 18-22°C comienza a disolverse, después vuelve a precipitar. Recuperación del 70%. Usado para sembrar.	n/a
Bruto		Aceites	Cristaliza, recuperación del 41%,

		Vuelve a disolverse a medida que se calienta	razón E/Z de 40/60, pureza del 85,4% de área. (Aguas madre, razón E/Z de 20/80, pureza del 62,1% de área). No se usan simientes.
"Z puro"	TBME, 2,3 volúmenes	Aceites Vuelve a disolverse a medida que se calienta	Permanece en disolución, con y sin sembrado tras 2 días.
Bruto		Aceites Vuelve a disolverse a medida que se calienta	Permanece en disolución, con y sin sembrado tras 2 días.

5 La cristalización usando acetato de etilo seguido por envejecimiento en un congelador durante la noche proporcionó cristalización usando el material de O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona pura, pero volvió a disolverse rápidamente a medida que se calentó la muestra. No se observaron cristales usando material en bruto en acetato de etilo, ni siquiera cuando se añadieron simientes.

10 La cristalización usando dietil éter seguido por envejecimiento en una nevera proporcionó cristalización usando el material de O-metiloxima de (3Z/E,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona en bruto. Se recogió el sólido con una recuperación del 41%. Desafortunadamente, el sólido recogido tenía una razón E/Z ligeramente peor que el material introducido y una pureza química ligeramente superior.

TBME como disolvente tanto para Z puro como para material en bruto produjo producción de aceite tras envejecimiento en congelador, y permaneció en disolución tras el envejecimiento en la nevera con y sin simientes.

15 No se han encontrado condiciones de cristalización adecuadas de la mezcla isomérica en bruto que permitan mejorar la razón Z/E y la pureza de la mezcla isomérica (E+Z).

20 1.4 Forma sustancialmente pura de O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona

1.4.1 Purificación a pequeña escala

25 El procedimiento de aislamiento en forma sustancialmente pura de O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona se realizó mediante usando un sistema Biotage (Biotage AB, SE-751 03 Uppsala, Suecia) de la mezcla isomérica en bruto aislada tras la reducción del éster de oxima (etapa 7 del ejemplo 1).

30 Se purificaron cinco lotes diferenciados (n.º 020, 180, 062, 068, 076) de la mezcla isomérica en bruto mediante cromatografía Biotage. Además, se usaron diferentes condiciones con respecto a los lotes n.º 068 y 076. Se realizó la purificación con una adición conocida del 5% p/p de éster metílico de oxima añadido (n.º 068), y con una columna Biotage sobrecargada (n.º 076).

35 Cada cromatografía se ejecutó usando cartuchos Biotage 40 M (40 g de sílice) que se habían lavado previamente con tolueno. Después se eluyó tolueno:MeOH (99:1 v/v) y se recogió en fracciones de 100 ml (volumen total de 4 l), seguido por un lavado de tolueno:MeOH (96:4 v/v).

40 Se analizaron las fracciones mediante CCF (eluyente: acetato de etilo) para determinar qué fracciones podían descartarse y qué fracciones contenían el isómero Z. Después se analizaron estas fracciones Z mediante HPLC. El criterio para pasar para una fracción era de >96% de isómero Z y <1,2% de isómero E.

45 Sorprendentemente, la purificación mediante cromatografía Biotage de diversos lotes fue muy eficaz ya que la forma sustancialmente pura de O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona se purifica al 99,4% (lotes n.º 020, n.º 062, n.º 068) y al 99,2% (lotes n.º 180, n.º 076). En particular, la cromatografía Biotage en presencia de éster de oxima elimina el éster de oxima al 5% p/p sin perjudicar a la recuperación o la calidad (lote n.º 068) y una sobrecarga del 25% de la columna Biotage no provoca una reducción del rendimiento o la calidad (lote n.º 076).

Tabla 6: eficacia de la cromatografía Biotage

N.º de lote	% de E/Z de entrada	% de E/Z de salida	rendimiento de isómero Z
020	3,0 g pureza del 85,7% de área	Fracciones de Z puro: 1,0 g pureza del 98,8% de área	33%

	% de E/Z: 30,5/69,5	% de E/Z: 0,6/99,4	
180	2,0 g pureza del 92,0% de área % de E/Z: 32,8/67,2	Fraciones de Z puro 0,9 g pureza del 99,6% de área % de E/Z: 0,8/99,2	45%
062	3,0 g pureza del 83,5% de área % de E/Z: 32,7/67,3	Fraciones de Z puro 1,3 g pureza del 99,8% de área % de E/Z: 0,6/99,4 Mezcla: 1,2 g pureza del 91,0% de área % de E/Z: 69,6/30,4	43% 11%
068	3,0 g con adición conocida del ~5% de éster pureza del ~78% de área % de E/Z: 32,7/67,3	Fraciones de Z puro: 1,2 g pureza del 99,8% de área % de E/Z: 0,6/99,4 Mezcla: 0,6 g pureza del 98,8% de área % de E/Z: 27,9/72,1 Fraciones de E puro: 1,1 g pureza del 70,7% de área % de E/Z: 98,7/1,3 (19,3% de éster)	40% 14% N/A
076	3,8 g pureza del 83,5% de área % de E/Z: 32,7/67,3	Fraciones de Z puro 1,4 g pureza del 99,8% de área % de E/Z: 0,8/99,2 Mezcla: 1,8 g pureza del 95,0% de área % de E/Z: 63,6/36,4	37% 17%

1.4.2 Purificación a gran escala

Se cargaron diversos lotes de O-metiloxima de (3Z/E,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona en bruto (0,392 kg, 1,16 mol, 1,0 en peso) en una unidad Biotage 150L SIM como disolución aproximadamente al 50% p/p en tolueno y se purificaron usando metanol al 1% en tolueno (150 l) seguido por metanol al 2% en tolueno (50 l), tamaño de fracción de 5,0 l. Se analizaron las fracciones recogidas mediante análisis por CCF¹⁵ y HPLC, según fuera apropiado. Se combinaron las fracciones que se consideró que contenían O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona limpia (criterios: isómero Z ≥96,00% de área, isómero E ≤1,20% de área) y se concentraron a vacío a de 40 a 45°C. Se añadió etanol absoluto (2x 2 l) al residuo y se concentró la disolución a vacío a de 40 a 45°C hasta que pudo manipularse el sólido espumoso. Se obtuvo el producto deseado, O-metiloxima de (3Z,5S)-1-[(bifenil-4-il-carbonil)-5-hidroximetil]pirrolidin-3-ona (0,089 kg, 22,7% p/p, ¹H-RMN (CDCl₃) que concuerda con la estructura, el 99,3% de área mediante HPLC, razón Z/E de 98,4:0,9) como un sólido de blanquecino a color marrón claro.

Tabla 7: Resumen de la purificación de diferentes lotes de O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona en forma sustancialmente pura.

N.º de lote	Entrada (kg)	Salida (kg)	Rendimiento (% p/p)	% de forma Z (% de área)	% de forma E (% de área)
12	0,392	0,089	22,8	98,65	0,85
116	0,392	0,114	29	98,34	0,89
120	0,441	0,081	18,4	97,90	1,81
122	0,380	0,094	24,3	98,52	1,14
124	0,387	0,096	25,3	98,89	0,73
126	0,390	0,132	33,8	98,40	0,95
128	0,526	0,010	2	98,20	0,83

130	0,453	0,086	19	98,46	1,23
132	0,440	0,082	19,3	98,86	0,85
134	0,39	0,144	36,9	98,73	0,96
138	0,273	0,098	35,9	98,92	0,66
140	0,463	0,059	13,1	98,52	1,13
142	0,462	0,084	18,4	99,37	0,48
144	0,442	0,126	29	99,1	0,68
146	0,409	0,135	33,5	99,21	0,46
148	0,460	0,107	23,8	99,13	0,65
150	0,409	0,071	18	98,92	0,66
152	0,392	0,054	14,3	98,82	0,76
156	0,445	0,039	8,8	98,64	0,87
158	0,392	0,06	15,3	98,73	0,63
162	0,435	0,150	34,5	98,94	0,79
164	0,434	0,192	44,2	99,21	0,58
166	0,415	0,074	17,8	98,79	0,73
174	0,518	0,108	20,8	99,11	0,64
176	0,342	0,072	21	98,88	0,77
178	0,415	0,074	17,8	99,07	0,71
180	0,353	0,174	49,3	99,03	0,82
182	0,270	0,178	65,9	99,10	0,53

5 Se combinaron lotes apropiados de O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona (2,713 kg, 1,0 en peso) aislados a partir de la cromatografía Biotage y se disolvieron en etanol absoluto (5,16 l, 2,0 volúmenes) a de 15 a 25°C, se aclararon mediante filtración a través de papel de microfibras de vidrio y se aplicó un lavado de etanol absoluto (0,50 l, 0,2 volúmenes) al filtro. Se concentraron los filtrados combinados en porciones a vacío a de 40 a 45°C. Se transfirió lo resultante a bandejas de secado y se secaron a vacío a 30°C durante 24 horas. Después se aumentó de manera incremental la temperatura del horno desde 30 hasta 40°C a lo largo de 80 horas. Se determinó el nivel de disolvente residual mediante análisis por ¹H-RMN (CDCl₃) y cuando se encontró que era <1,0% p/p se hizo pasar el sólido a través de un tamiz de 500 μm de abertura. Se devolvió el sólido al horno y se secó a de 40 a 42°C hasta que el nivel de disolvente era ≤0,40% p/p para proporcionar O-metiloxima de (3Z,5S)-1-[(bifenil-4-ilcarbonil)-5-hidroxi-metil]-pirrolidin-3-ona (2,633 kg, 97,1% p/p, ¹H-RMN (CDCl₃) que concuerda con la estructura, 98,65% de área mediante HPLC).

15 A continuación se resume el procedimiento de combinación:

Entrada: 2,713 kg

Salida: 2,633 kg

20 Rendimiento: 97,1% p/p

Ejemplo 2: Formulación oral en cápsulas (comparativo)

2.1 Preparación a granel.

25 Se pesaron los excipientes directamente en un vaso de precipitados, que se transfirió a un baño de agua termostático hasta que todos los excipientes se fundieron a 60°C. Después, siempre con temperatura controlada, se añadieron pequeñas alícuotas de O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona hasta que el fármaco se disolvió o se dispersó, con agitación magnética, mezcladora de hélices u homogeneizador.

2.2 Cápsulas con llenado con líquido

35 Se mantuvo el producto a granel semisólido a 60°C durante el llenado con líquido de las cubiertas de cápsula. La etapa de llenado se realizó a 60°C (tanto la bomba de dosificación como el alimentador) con una máquina de llenado de cápsulas a escala de laboratorio automática. Se estableció la máquina a la dosificación correcta pesando las cápsulas llenadas.

40 *Composición de cápsulas de principio activo (tabla 8):*

Tabla 8:

Componente	mg/cápsula	
(3Z,5S)	30,0	300,0

Gelucire 50/13TM	33,4	334,0
LabrasolTM	16,6	166,0
Cápsula, gelatina	Tamaño 00	Tamaño 00

Composición de cápsulas de placebo (tabla 9):

Tabla 9:

5

Componente	mg/cápsula	
Gelucire 50/13TM	63,4	634,0
LabrasolTM	16,6	166,0
Cápsula, gelatina	Tamaño 00	Tamaño 00

Ejemplo 3: Formulación oral en gránulos

Se prepararon gránulos al 10% mediante granulación en estado fundido (tabla 10):

10

Se llevó a cabo la granulación en estado fundido en una granuladora de alta cizalladura MiMiPro (Procept) usando diferentes configuraciones dependiendo del tamaño de lote. El método de fabricación general se caracteriza por las etapas de:

15 i) calentar la camisa de agua de la granuladora para fundir el aglutinante ceroso;

ii) tamizar los polvos en los cuencos calentados y mezclar suavemente;

20 iii) añadir aglutinante ceroso y mezclar suavemente; dejar que la cera se ablande;

iv) granular durante algunos minutos; dejar reposar el material durante algunos minutos y granular de nuevo si es necesario y

25 v) enfriar y tamizar los gránulos.

En particular, se usó el recipiente con camisa a 65°C cuando se usó Gelucire 50/13 como aglutinante. Se estableció la temperatura de la cubierta a 5°C menos que la del recipiente con camisa. La duración de las fases dependió de la distribución de tamaño de partícula deseada y del tamaño de lote.

30

Tabla 10:

Componente	Cantidad, p/p
(3Z,5S)	10,0%
Sacarosa	10,0%
Acdisol	5,0%
Gelucire 50/13	15,0%
Sacarina sódica	0,2%
Lactosa anhidra	59,8%

35 La granulación en estado fundido es una técnica alternativa de granulación: a diferencia del uso tradicional de disolventes acuosos u orgánicos como aglutinantes, en este procedimiento la aglomeración se obtiene mediante la adición de un aglutinante fundido o un aglutinante sólido, que se funde durante el procedimiento y permanece como constituyente de la formulación.

Composición de gránulos al 5,8% preparada mediante secado por pulverización (tabla 11):

40 El procedimiento de secado por pulverización produce partículas porosas/huecas y formas amorfas del material pulverizado. Este enfoque se usa cuando se requiere una mejora de la tasa de disolución. El procedimiento de secado por pulverización consiste en cuatro etapas: atomización de la disolución de alimentación en una cámara de pulverización, contacto de aire de pulverización que implica flujo y mezclado, secado de gotitas pulverizadas a temperaturas elevadas y separación de producto secado del aire.

45 Los gránulos al 5,8% se prepararon mediante secado por pulverización de (3Z,5S), en presencia de HP-β-CD (hidroxipropil-β-ciclodextrina) en disolución hidroetánolica. (3Z,5S) es un material amorfo que forma grumos de partículas en agua, lo que reduce la tasa de disolución del fármaco. Por tanto, se usó un excipiente hidrófilo, secado por pulverización junto con (3Z,5S) para mejorar la tasa de disolución del fármaco impidiendo la agregación en agua.
50 Se seleccionó HP-β-CD como excipiente hidrófilo.

Se obtuvo producto secado por pulverización de HP-β-CD a partir de la disolución hidroalcohólica tanto usando el equipo Mini AirPro como el Buchi. La disolución de alimentación se preparó mezclando un volumen igual de una disolución acuosa de HP-β-CD (100 g en 200 ml) y una disolución en etanol de (3Z,5S) (24 g en 200 ml) que se dejó durante 24 horas con agitación a temperatura ambiente. Las condiciones de secado por pulverización en el lecho fluido Mini AirPro fueron: velocidad de soplador de 1 m³/min, presión de boquilla de 1 bar, velocidad de líquido de 3, temperatura de aire de entrada de 70°C.

Los materiales secados por pulverización presentaron propiedades de flujo muy malas que impedían su uso para el llenado de sobres. Para obtener un polvo de fácil manipulación, la granulación en seco y la granulación en húmedo etanólica fueron los procedimientos aplicados al material secado por pulverización de (3Z,5S)-HP-β-CD. La tasa de disolución de (3Z,5S) tras el secado por pulverización con HP-β-CD fue casi instantánea, en 15 minutos se disolvió casi todo el fármaco.

Se realizó el procedimiento de granulación mediante granulación en húmedo etanólica con el material secado por pulverización de (3Z,5S)-HPβCD. No modificó la tasa de disolución del fármaco en comparación con el material secado por pulverización de (3Z,5S)-HPβCD.

Produjo un material que mostró una disolución casi instantánea del fármaco (tabla 11).

Tabla 11:

Componente	Cantidad, p/p
(3Z,5S)	5,8%
Sacarosa	10,0%
Acdisol	3,0%
Sacarina sódica	0,2%
HP-β-CD	24,2%
Poloxámero 188	2,0%
Avicel RC 591	10,0%
Avicel PH 112	10,0%
Monohidrato de lactosa	34,8%

Ejemplo 4: formulación oral en comprimidos convencionales (comparativo)

Se preparó una disolución que contenía (3Z,5S) disuelto en Labrasol:etanol 3:1 v/v calentando a 45°C y añadiendo gradualmente la cantidad requerida de fármaco. Se secó Zeopharm 600 durante 2 horas en un horno de vacío a 50°C. Se llevó a cabo la adición de la disolución en lecho de Zeopharm 600 en un cuenco de 1900 ml a 5 ml/min. Se configuró la granuladora de la siguiente manera: rueda de paletas a 900 rpm, cortadora a 3500 rpm y temperatura de cubierta a 80°C. Para eliminar la mayor parte del disolvente, se dejó el material durante la noche a temperatura ambiente, y 3,5 horas en un horno de vacío a 50°C. Dado que el tamaño de partícula de gránulo-adsorbato era ligeramente alto, en primer lugar se molió y tamizó el material a través de un tamiz de 1,5 mm y después a través de un tamiz de 1 mm. El rendimiento de producción, incluyendo la etapa de molienda, fue del 89,68%. Después se mezcló el gránulo-adsorbato (87,5%) con AcDiSol (4%), Compritol 888 ATO (3,5%), GL100 (0,2%) y Zeopharm 600 (4,8%) durante 20 minutos a 22 rpm en la mezcladora Turbula. La combinación final para la preparación de comprimidos presentaba una buena uniformidad del contenido de (3Z,5S). Se produjeron los comprimidos convencionales mediante compresión de los gránulos usando la máquina de preparación de comprimidos excéntrica EK-0.

Se prepararon comprimidos convencionales del compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona, y/o un metabolito activo del mismo, usando portadores de silicato de calcio (tabla 12).

Tabla 12:

Componente	Cantidad p/p
(3Z,5S)	35%
Acdisol	4%
Silicato de calcio (Zeopharm 600)	32,7%
Compritol ATO 888	3,5%
Labrasol	24,6%
Rx GL100	0,2%

Ejemplo 5: Formulación oral de comprimido dispersable

5 Se produjo un granulado de lote de 850 g y luego se comprimió para dar comprimidos. Se usó una configuración de recipiente de 5000 ml para esta preparación. Se secó a vacío el silicato de calcio antes de su uso. Se realizó la granulación en húmedo con O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-β-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona y todos los excipientes (con la excepción del lubricante) en una granuladora de alta cizalladura a temperatura ambiente con sólo la cubierta de la granuladora calentada (65°C).

En el proceso de granulación, tras una fase de premezclado suave, se estableció una alternancia de fases de mezclado y adición de líquido de unos cuantos minutos de duración.

10 Era necesaria una cantidad total de 80 ml de etanol para obtener gránulos adecuados. Era necesaria una etapa de tamizado y/o molienda final para obtener una mejor distribución de tamaño de gránulo. Se combinaron los gránulos resultantes con el lubricante antes de la compresión.

15 Se usó una máquina de preparación de comprimidos excéntrica de un único punzón.

El compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona, y/o un metabolito activo del mismo, está en forma de comprimidos dispersables que contienen 50 ó 200 mg de sustancia farmacológica activa (tabla 13).

20 Tabla 13:

Componente	Cantidad			Función
	mg	mg	% (p/p)	
(3Z,5S)	50,0	200,00	20,0	Sustancia farmacológica activa
Silicato de calcio	12,5	50,0	5,0	Portador
PVP 30K	2,5	10,0	1,0	Aglutinante
Poloxámero 188	5,0	20,0	2,0	Agente humectante
Croscarmelosa de sodio	12,5	50,0	5,0	Disgregante
Celulosa microcristalina 112	37,5	150,0	15,0	Diluyente
Monohidrato de lactosa	119,5	478,0	47,8	Diluyente
Sacarina sódica	0,5	2,0	0,2	Edulcorante
Dibehenato de glicerol	10,0	40,0	4,0	Lubricante
Total	250,0	1000,0		-

Ejemplo 6: Dimensiones de los comprimidos

25 Por ejemplo, la forma y las dimensiones de los comprimidos son los siguientes:

Tabla 14:

Comprimido o comprimido dispersable	Forma y dimensiones
50 mg	Forma de cápsula; 14 x 6 mm o 13 x 6 mm
200 mg	Forma de cápsula; 22 x 9 mm o 19 x 9 mm

30 Ejemplo 7: Estudios de farmacocinética en perro

35 Se realizó un estudio de farmacocinética para medir la concentración en plasma del compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona tras la administración oral de dicho compuesto a perros Beagle hembra. Siguiendo el protocolo (tabla 15), se le administró a 5 perros una formulación oral compuesta por cápsulas llenas de líquido ("cápsula de referencia"), se le administró a 5 perros una formulación oral compuesta por gránulos al 10% (formulación 1), se le administró a 5 perros una formulación oral compuesta por gránulos al 5,8% (formulación 2), se le administró a 5 perros un comprimido dispersable (formulación 3), se le administró a 5 perros un comprimido convencional (formulación 4). También se le administró a 5 perros por la vía de administración i.v. ("i.v. de referencia") una disolución del compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil] pirrolidin-3-ona a 15 mg/kg. Se realizó la toma de muestras de sangre a las 0, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48 y 72 h.

Tabla 15:

Grupo	i.v. de referencia	Cápsula de referencia	Formulación 1	Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4
Formulación	Disolución de (3Z,5S)	Cápsulas llenas de	Gránulos al 10%	Gránulos al 5,8%	Comprimido dispersable,	Comprimido convencional,

		líquido			200 mg	200 mg
Dosis mg/kg	15 mg/kg	300 mg/perro	20	20	23,4 (3,4) (200 mg/perro)	23,3 (3,2) (200 mg/perro)
Volumen de administración		1 cápsula, tamaño 00	5 ml/kg	5 ml/kg	50 ml/perro	50 ml/perro

7.1 Perfiles de concentraciones en plasma de formulaciones orales sólidas en perro

La figura 1A muestra la concentración en plasma frente al perfil de tiempo de las diferentes formulaciones a lo largo del periodo de tiempo de desde 0 hasta 72 h. La figura 1B muestra una ampliación de la figura 1A durante el periodo de tiempo de desde 0 hasta 12 h. La curva correspondiente a la formulación 3 (comprimido dispersable) muestra que la concentración máxima de la sustancia activa se detecta rápidamente a aproximadamente 0,5-1 hora tras su administración. En comparación, la concentración máxima de la sustancia activa se detecta a aproximadamente 2-4 horas tras la administración de la formulación 4 (comprimido convencional).

El perfil de plasma individual para cada perro se presenta en la figura 2 (formulación 3), y la figura 3 (formulación 4) para mostrar la variabilidad entre animales.

7.2 Parámetros farmacocinéticos de formulaciones orales sólidas en el perro

En la farmacocinética, se mide la biodisponibilidad calculando el área bajo la curva (AUC) de la concentración de producto frente al perfil de tiempo. La biodisponibilidad absoluta compara la biodisponibilidad del producto en la circulación sistémica tras la administración oral con la biodisponibilidad del producto tras la administración intravenosa.

“D” tal como se usa en el presente documento se refiere a la dosis que es la cantidad de fármaco administrada.

“C_{máx}” tal como se usa en el presente documento se refiere a la concentración en plasma pico de un fármaco tras la administración en la que la concentración es la cantidad de fármaco en un volumen dado de plasma.

“T_{máx}” tal como se usa en el presente documento se refiere al tiempo hasta alcanzar C_{máx}.

“T_{1/2}” tal como se usa en el presente documento se refiere a la semivida de eliminación como el tiempo requerido para que la concentración del fármaco alcance la mitad de su valor original.

“AUC” tal como se usa en el presente documento se refiere al área bajo la curva que es la integral de la curva de concentración-tiempo (tras una única dosis o en estado estacionario).

“F%” tal como se usa en el presente documento se refiere a la biodisponibilidad que es la fracción disponible de manera sistémica de un fármaco. El índice de biodisponibilidad tras la administración oral se calcula mediante la siguiente ecuación usando el AUC encontrada tras la administración i.v.:

$$F\% = (AUC_{v.o.}/AUC_{i.v.}) \times (Dosis_{i.v.}/Dosis_{v.o.}) \times 100$$

Tabla 16:

Grupo	i.v. de referencia	Cápsula de referencia	1	2	3	4
Formulación	i.v.	Cápsula	Gránulos al 10%	Gránulos al 5,8%	Comprimido dispersable	Convencional comprimido
Vía de administración	i.v.	v.o.	v.o.	v.o.	v.o.	v.o.
Dosis (mg/kg)	15	34,4 (±4,0)	20	20	25,7 (±2,3)	23,3 (±3,2)
C (0,25 h) (ng/ml)	-	13 (±15)	3590 (±1450)	4523 (±2757)	5108 (±1955)	88 (±54)
C _{máx} (ng/ml)	17071 (±6162)	15243 (±3194)	7488 (±2236)	8722 (±2036)	13966 (±3217)	9245 (±2869)
T _{máx} (h)	-	4 (4-4)	1 (0,5-2)	0,5 (0,5-0,5)	1 (0,5-1)	2 (2-4)
AUC (h*ng/ml)	38684 (±2310)	80139 (±18793)	32775 (±9120)	29893 (±7483)	58952 (±5770)	53563 (±7570)
T _{1/2} (h)	9,5 (±4,4)	7,1 (±1,2)	5,9 (±3,9)	4,7 (±0,9)	6,6 (±0,6)	5,0 (±1,7)
F (%)	-	90 (±15)	64 (±18)	58 (±15)	89 (±9)	89 (±13)

Los números entre paréntesis representan la desviación estándar.

Las formulaciones 1 y 2 (gránulos) mostraron respuestas equivalentes y se caracterizaban por una absorción del compuesto rápida favorable (tabla 16). Su biodisponibilidad absoluta era buena (aproximadamente el 60%), aunque menor que la de otras formulaciones sometidas a prueba, pero asociada con una variabilidad moderada entre animales. La formulación 3 de comprimidos dispersables mostró una velocidad de absorción comparable a gránulos seguido por una disminución comparable a la formulación de cápsula de referencia. Se observó una exposición al compuesto muy alta resaltada por la biodisponibilidad absoluta (mayor que tras la administración de gránulos y comparable a la formulación de referencia de cápsula llena de líquido). La formulación 4 de comprimidos convencionales proporcionó una absorción retardada en comparación con la formulación 3 con una biodisponibilidad aproximadamente similar.

La formulación 3 parece globalmente la más adecuada para la indicación de trabajo de parto prematuro. Mediante comparación con la formulación de cápsula de referencia (300 mg/perro, cápsulas llenas de líquido), los resultados resaltan una absorción del compuesto más rápida (aproximadamente el 37% de la cantidad encontrada a la $C_{máx}$ se encuentra ya en el primer tiempo de toma de muestras, 0,25 h), la $C_{máx}$ se alcanzó en un tiempo más temprano (mediana de $T_{máx}$ = 1 h), una velocidad de eliminación terminal comparable ($T_{1/2}$ de aproximadamente 7 h) y respuestas globalmente más uniformes entre animales. La exposición de la formulación 3 era equivalente a la formulación de cápsula de referencia y también la biodisponibilidad absoluta era equivalente a la de la formulación de cápsula de referencia (el 89% frente al 90%).

7.3 Perfiles de concentración en plasma individuales de la formulación 3 en perro

Vía de administración: Oral

Dosis administrada de (3Z,5S): 200 mg/perro

Formulación 3: comprimido dispersable de 200 mg

Régimen de dosis: Única

Tabla 17:

Tiempo de toma de muestras (h)	N.º de animal, concentraciones en plasma de (3Z,5S) en ng/ml				
	6F	7F	8F	9F	10F
0 (antes de la dosis)	1,5	2,3	*	3,4	*
0,25	8122	3965	2937	4994	5522
0,5	14107	9206	6913	16555	9070
1	18285	11934	11575	9137	11479
2	8175	7289	8341	7476	7942
4	5151	5188	6589	5660	4924
6	2508	2807	3434	2849	3027
8	1343	1626	2456	1819	3389
24	70	166	422	355	36
48	5	8,7	12	22	12
72	3,7	2	2,1	2,3	3,4

* = Por debajo del límite inferior de cuantificación (1 ng/ml)

De manera notable, en el punto de tiempo de 0,5 horas tras la administración del comprimido dispersable, la concentración en sangre del compuesto de fórmula (3Z,5S) está comprendida entre el 59% y el 100% de $C_{máx}$, indicando que dicha formulación es adecuada para proporcionar un comienzo de la acción rápido (tabla 17).

7.4 Parámetros farmacocinéticos individuales de la formulación 3 en perro

Tabla 18:

Parámetro PK	N.º de animal				
	6F	7F	8F	9F	10F
$C_{máx}$ (ng/ml)	18285	11934	11575	16555	11479
$T_{máx}$ (h)	1	1	1	0,5	1
C (0,25 h) (ng/ml)	8122	3965	2937	4994	5522
AUC (h*ng/ml)	56242	52929	67865	61111	56615
$T_{1/2}$ (h)	6	5,8	5,7	6,6	7,2
F (%)	85	80	102	92	85

La concentración máxima en sangre del compuesto de fórmula (3Z,5S) se alcanza en un tiempo T_{máx} de entre 0,5 y 1 hora tras la administración de la formulación 3 (comprimido dispersable). Además, la formulación 3 se caracteriza por una biodisponibilidad del compuesto de fórmula (3Z,5S) comprendida entre el 80-100% (tabla 18).

5

7.5 Perfiles de concentración en plasma individuales de la formulación 4 en perro

Tabla 19:

Tiempo de toma de muestras (h)	N.º de animal, concentraciones en plasma de (3Z,5S) en ng/ml				
	1F	2F	3F	4F	5F
0 (antes de la dosis)	*	*	*	*	*
0,25	152	17	53	116	104
0,5	2217	2379	1680	2926	1945
1	3907	3031	3241	4339	4482
2	7759	5761	6671	9227	13492
4	5171	5646	9983	7085	7848
6	2806	4822	4307	3856	3185
8	1527	4195	3051	2713	2211
24	87	78	53	92	172
48	1,8	3,1	1,9	4,5	4,5
72	*	*	*	1,2	1,6

* = Por debajo del límite inferior de cuantificación (1 ng/ml)

10

La concentración máxima en sangre del compuesto de fórmula (3Z,5S) se alcanza en un tiempo T_{máx} de entre 2 y 4 horas tras la administración de la formulación 4 (comprimido convencional).

15

En el punto de tiempo de 0,5 horas tras la administración de la formulación 4 (comprimido convencional), la concentración en sangre del compuesto de fórmula (3Z,5S) está comprendida entre el 14% y el 41% de C_{máx} (tabla 19), un valor notablemente menor que para la formulación 3 que se caracteriza por una concentración superior del compuesto de fórmula (3Z,5S) comprendida entre el 59% y el 100% de C_{máx} (tabla 17).

20

7.6 Parámetros farmacocinéticos individuales de la formulación 2 en perro

Tabla 20:

Parámetro PK	N.º de animal				
	11F	12F	13F	14F	15F
C _{máx} (ng/ml)	7029	9050	9897	6347	11287
T _{máx} (h)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
C (0,25 h) (ng/ml)	3521	1275	4512	4445	8865
AUC (h.ng/ml)	21062	34881	39126	23931	30466
T _{1/2} (h)	3,3	5,3	4,5	5,1	5,4
F (%)	41	68	76	46	59

25

La formulación 2 (gránulo al 5,8%) se caracteriza por una biodisponibilidad del compuesto de fórmula (3Z,5S) comprendida entre el 41-76% (tabla 20) notablemente menor que para la formulación 3 que se caracteriza por una biodisponibilidad muy alta comprendida entre el 80-100% (tabla 18).

30

Por tanto, la formulación 3 de comprimido dispersable presenta características que son adecuadas para proporcionar un comienzo de la acción rápido y alta biodisponibilidad para el tratamiento de trabajo de parto prematuro. En contraposición, el comprimido convencional (formulación 4) o los gránulos (formulación 2) no cumplen los requisitos farmacocinéticos para tratar el trabajo de parto prematuro.

Ejemplo 8: Estudios farmacocinéticos en seres humanos

35

Protocolo del estudio

40

Se incluyeron veinte mujeres de raza blanca sanas con edades de 54-62 años (media de 58,3 años), con un peso de 51 a 67 kg (media de 60,6 kg ±5,1) y un índice de masa corporal que oscilaba entre 19,4-25,5 kg/m² (media de 23,12 kg/m²±2,05). Se les administraron, en tres periodos de tratamiento diferenciados de una semana, o bien dos dosis de (3Z,5S) consecutivas de 600 mg/día (administradas a los sujetos usando 3 comprimidos dispersables de

200 mg en 150 ml de agua) o bien dos inyecciones intramusculares de 12 mg/día de betametasona o ambos fármacos en combinación. Se administró betametasona (Célestène®, Schering-Plough, Francia) mediante inyección intramuscular de 12 mg/3 ml en el músculo glúteo, que es una dosis recomendada para betametasona antenatal en trabajo de parto prematuro para la prevención del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos.

Un sujeto (sujeto S6) se retiró del estudio tras el primer periodo de tratamiento, debido a una alta tensión arterial antes de la dosis en el segundo periodo de tratamiento. Por tanto, se calcularon los parámetros farmacocinéticos del tratamiento con comprimidos dispersables de (3Z,5S) para 12 sujetos, mientras que se evaluaron los parámetros farmacocinéticos del tratamiento de combinación para 11 participantes.

Durante cada periodo de tratamiento de una semana, se recogieron muestras de sangre para el análisis de (3Z,5S) y betametasona en los puntos de tiempo 0 (antes de la dosis) y a las 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 y 24 horas tras la primera dosis el día 1. Se preparó el plasma y se almacenó por debajo de -20°C. Se analizaron todas las muestras usando métodos de CL-EM/EM validados. Para el análisis de (3Z,5S), el límite inferior de cuantificación era de 1,0 ng/ml. Para los análisis de betametasona, el límite inferior de cuantificación era de 0,5 ng/ml. Se estimaron los parámetros farmacocinéticos mediante métodos no compartimentales usando el programa Phoenix® WinNonLin® versión 6.3 (Pharsight). Se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos para (3Z,5S) durante cada periodo de tratamiento: concentración máxima medida (C_{máx}), tiempo hasta C_{máx} (T_{máx}) y área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo (AUC).

8.1 Perfiles de concentración en plasma individuales de comprimido dispersable de (3Z,5S) (formulación 3) en seres humanos

Las tablas 21 a 23 muestran los perfiles de concentración en plasma de (3Z,5S) y parámetros farmacocinéticos referentes a (3Z,5S) que se administró a los sujetos usando 3 comprimidos dispersables de 200 mg en 150 ml de agua.

Tabla 21:

Sujeto S, concentración en plasma de (3Z,5S) en ng/ml												
Tiempo	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12
0,25	1190	270	335	867	574	234	481	407	1730	1610	409	1990
0,5	3020	1170	1310	3120	2020	860	1550	1510	2630	2640	2510	2690
0,75	3010	1450	1810	2760	2220	1400	2090	1440	2700	2120	2350	3070
1	3100	2410	1810	3160	1830	1560	1440	1450	2670	2180	1940	2900
1,5	3280	3380	1650	4070	1600	1770	1790	1370	2570	3190	2990	3600
2	3170	3150	1520	3820	1550	1940	2440	2100	3050	2980	4100	3630
3	3060	3360	1540	3070	1560	2060	2280	2060	2660	2980	3410	3570
4	2870	2600	2300	2940	1990	3060	2290	2160	2730	2770	3300	3460
6	2400	2200	1910	1910	1580	2000	1800	1670	2280	1780	1960	1980
8	1710	1870	1800	1940	1310	1670	1560	1290	1690	1550	1620	1760
10	1510	1700	1620	1560	1130	1490	1370	973	1570	1430	1490	1490
12	1420	1870	1720	1630	949	1380	1250	794	1510	1400	1650	1410
16	1000	1040	1030	1170	640	981	762	586	928	844	1020	866
20	804	868	718	978	554	812	654	444	698	818	827	699
24	765	680	567	843	385	792	501	327	555	560	759	612

Tabla 22:

Sujeto S % de C _{máx}												
Tiempo	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12
0,25	36%	8%	15%	21%	26%	8%	20%	19%	57%	50%	10%	55%
0,5	92%	35%	57%	77%	91%	28%	64%	70%	86%	83%	61%	74%
0,75	92%	43%	79%	68%	100%	46%	86%	67%	89%	66%	57%	85%
1	95%	71%	79%	78%	82%	51%	59%	67%	88%	68%	47%	80%
1,5	100%	100%	72%	100%	72%	58%	73%	63%	84%	100%	73%	99%
2	97%	93%	66%	94%	70%	63%	100%	97%	100%	93%	100%	100%
3	93%	99%	67%	75%	70%	67%	93%	95%	87%	93%	83%	98%
4	88%	77%	100%	72%	90%	100%	94%	100%	90%	87%	80%	95%
6	73%	65%	83%	47%	71%	65%	74%	77%	75%	56%	48%	55%
8	52%	55%	78%	48%	59%	55%	64%	60%	55%	49%	40%	48%
10	46%	50%	70%	38%	51%	49%	56%	45%	51%	45%	36%	41%
12	43%	55%	75%	40%	43%	45%	51%	37%	50%	44%	40%	39%
16	30%	31%	45%	29%	29%	32%	31%	27%	30%	26%	25%	24%

20	25%	26%	31%	24%	25%	27%	27%	21%	23%	26%	20%	19%
24	23%	20%	25%	21%	17%	26%	21%	15%	18%	18%	19%	17%

Tras la administración del comprimido dispersable de la invención, la concentración máxima $C_{m\acute{a}x}$ en sangre del compuesto de fórmula (3Z,5S) se alcanza en un tiempo $T_{m\acute{a}x}$ de entre 0,5 y 4 horas. En particular, $T_{m\acute{a}x}$ está en el intervalo de 0,5 a 2 horas para 9 sujetos, y en el intervalo de 0,5 a 1,5 horas para 5 sujetos.

De interés, en el punto de tiempo de 0,5 horas, la concentración en sangre del compuesto de fórmula (3Z,5S) está comprendida entre el 55% y el 95% de $C_{m\acute{a}x}$ para 10 sujetos, preferentemente entre el 57% y el 92% de $C_{m\acute{a}x}$, indicando que la formulación oral sólida se absorbe rápidamente y es adecuada para proporcionar un comienzo rápido de la acción farmacológica. Para los sujetos S2 y S6, la concentración en plasma de (3Z,5S) estaba por debajo del 55% a 0,5 h, respectivamente el 35% y el 28% de $C_{m\acute{a}x}$. Sin embargo, era respectivamente el 71% y el 51% de $C_{m\acute{a}x}$ a 1 h tras la administración del comprimido dispersable cuya concentración es adecuada para la gestión del trabajo de parto prematuro.

8.2 Parámetros farmacocinéticos individuales de comprimido dispersable de (3Z,5S) (formulación 3) en seres humanos

Tabla 23:

	Sujeto S						
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
$C_{m\acute{a}x}$, ng/ml	3280	3380	2300	4070	2220	3060	2440
$T_{m\acute{a}x}$, hora	1,5	1,5	4	1,5	0,75	4	2
AUC, ng.h/ml	38557	39042	32421	41209	24814	33388	29867

	Sujeto S				
	S8	S9	S10	S11	S12
$C_{m\acute{a}x}$, ng/ml	2160	3050	3190	4100	3630
$T_{m\acute{a}x}$, hora	4	2	1,5	2	2
AUC, ng.h/ml	24085	36317	34853	38944	38467

8.3 Perfiles de concentración en plasma en seres humanos para una combinación de (3Z,5S) y betametasona

Las tablas 24 a 26 muestran los perfiles de concentración en plasma de (3Z,5S) y parámetros farmacocinéticos referentes a (3Z,5S) administrado en combinación con betametasona.

Tabla 24: Concentración en plasma de (3Z,5S)

Tiempo	Sujeto S Concentración en plasma de (3Z,5S) en ng/ml										
	S1	S2	S3	S4	S5	S7	S8	S9	S10	S11	S12
0,25	41,8	597	322	486	264	536	359	396	1150	934	934
0,5	210	3240	978	1890	1250	2510	1100	2420	2590	2040	1980
0,75	407	5290	1130	2210	1780	2910	1610	2570	2490	2060	3010
1	593	5320	1100	2290	1580	2600	1730	2250	2350	1930	3020
1,5	1050	4940	1350	3550	2010	2620	1860	2300	3130	1920	3430
2	1050	4750	2180	4230	2080	3290	2400	2270	3520	4170	3550
3	1480	4480	3500	3620	2280	3540	2520	2340	3150	4440	3780
4	2040	4130	3500	3880	2350	3430	2540	2310	3340	4020	3550
6	1440	2510	1710	2290	2050	2710	1600	2910	2350	2690	2670
8	1470	1950	1530	2180	1680	2180	1250	2280	1820	2300	1970
10	1570	2090	1250	2120	1270	1960	981	2120	1620	1840	1750
12	1300	1870	1430	1930	1040	1750	1000	1970	1430	1630	2130
16	521	1140	1000	1330	693	935	550	959	869	951	1010
20	512	1100	943	1240	481	831	471	825	746	786	877
24	418	828	712	1020	353	569	383	605	533	650	657

Tabla 25: % de $C_{m\acute{a}x}$

Tiempo	Sujeto S % de $C_{m\acute{a}x}$										
	S1	S2	S3	S4	S5	S7	S8	S9	S10	S11	S12
0,25	2%	11%	9%	11%	11%	15%	14%	14%	33%	21%	25%
0,5	10%	61%	28%	45%	53%	71%	43%	83%	74%	46%	52%
0,75	20%	99%	32%	52%	76%	82%	63%	88%	71%	46%	80%

1	29%	100%	31%	54%	67%	73%	68%	77%	67%	43%	80%
1,5	51%	93%	39%	84%	86%	74%	73%	79%	89%	43%	91%
2	51%	89%	62%	100%	89%	93%	94%	78%	100%	94%	94%
3	73%	84%	100%	86%	97%	100%	99%	80%	89%	100%	100%
4	100%	78%	100%	92%	100%	97%	100%	79%	95%	91%	94%
6	71%	47%	49%	54%	87%	77%	63%	100%	67%	61%	71%
8	72%	37%	44%	52%	71%	62%	49%	78%	52%	52%	52%
10	77%	39%	36%	50%	54%	55%	39%	73%	46%	41%	46%
12	64%	35%	41%	46%	44%	49%	39%	68%	41%	37%	56%
16	26%	21%	29%	31%	29%	26%	22%	33%	25%	21%	27%
20	25%	21%	27%	29%	20%	23%	19%	28%	21%	18%	23%
24	20%	16%	20%	24%	15%	16%	15%	21%	15%	15%	17%

Tras la administración de la combinación de comprimido dispersable de (3Z,5S) y betametasona, la concentración máxima C_{máx} en sangre del compuesto de fórmula (3Z,5S) se alcanza en un tiempo T_{máx} de entre 1 y 6 horas. En particular, T_{máx} está en el intervalo de 2 a 4 horas para 9 sujetos, y en el intervalo de 2 a 3 horas para 6 sujetos.

En el punto de tiempo de 0,5 horas, la concentración en sangre del compuesto de fórmula (3Z,5S) está comprendida entre el 43% y el 83% de C_{máx} para 10 sujetos, indicando que la formulación oral sólida administrada en combinación con betametasona se absorbe rápidamente y es adecuada para proporcionar un comienzo rápido de la acción farmacológica. Para los sujetos S1 y S3, la concentración en plasma de (3Z,5S) estaba por debajo del 43% a las 0,5 h, respectivamente el 10% y el 28% de C_{máx}. Sin embargo, era respectivamente el 51% y el 62% de C_{máx} a las 2 h tras la administración del comprimido dispersable.

8.4 Parámetros farmacocinéticos en seres humanos para una combinación de formulación 3 de (3Z,5S) y betametasona

Tabla 26:

Sujeto S	S1	S2	S3	S4	S5	S7	S8	S9	S10	S11	S12
C _{máx} , ng/ml	2040	5320	3500	4230	2350	3540	2540	2910	3520	4440	3780
T _{máx} , hora	4	1	3	2	4,03	3	4	6	2	3	3
AUC, ng.h/ml	24060	50306	34518	47627	28322	42044	25974	39688	38208	43314	44082

Ejemplo 9: Procedimiento de fabricación de comprimidos dispersables

El procedimiento de fabricación de los comprimidos dispersables de la presente invención comprende las siguientes etapas:

(i) preparar una mezcla que consiste en el 20% de O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona, el 5% de silicato de calcio, el 1% de PVP 30K, el 2% de poloxámero 188, el 5% de croscarmelosa de sodio, el 15% de celulosa microcristalina 112, el 47,8% de monohidrato de lactosa, el 0,2% de sacarina sódica, en peso basándose en el peso total del comprimido;

(ii) granular en húmedo en presencia de etanol y secar a vacío;

(iii) tamizar los gránulos;

(iv) combinar los gránulos con el 4% de dibehenato de glicerol en peso basándose en el peso total del comprimido;

(v) preparar comprimidos.

La granulación en húmedo se realiza preferiblemente en una granuladora de alta cizalladura a temperatura ambiente con una cantidad mínima de etanol equivalente a al menos el 7,4% (en peso basándose en el peso total del comprimido). El secado a vacío se realiza a temperatura ambiente

Se aplica una etapa de tamizado sobre los gránulos resultantes. Se combina dibehenato de glicerol tamizado con los gránulos. La combinación final se comprime con una prensa de comprimidos rotatoria o excéntrica y punzones adaptados para la resistencia del comprimido dispersable objetivo.

Ejemplo 10: Estudio de estabilidad de comprimido dispersable (formulación 3)

La determinación del contenido en (3Z,5S) tras la disolución de los comprimidos dispersables se realiza mediante HPLC usando los siguientes parámetros:

ES 2 654 927 T3

Aparato: aparato de paletas de USP11

Medio de disolución: laurilsulfato de sodio al 0,5% en agua

5 Volumen de medio de disolución: 900 ml

Temperatura de medio de disolución: 37°C +/- 0,5°C

Velocidad de rotación: 50 rpm

10

Tiempo de toma de muestras: 15, 30, 45, 60 y 120 min

Volumen de toma de muestras: 3 ml

15 Técnica de separación: PALL Acrodisc PSF Gx/F/Glass 1,0 µm

El conjunto de paletas se dispone de modo que la parte inferior de la paleta estaba a 2,5 cm ±0,2 cm de la parte interior del matraz. Se vierte el volumen apropiado de medio de disolución en cada uno de los seis recipientes de disolución. Se equilibra el medio a 37,0°C ± 0,5°C. Se inserta un comprimido dispersable de (3Z,5S) en cada recipiente. Se controló la rotación de las paletas a 50 rpm. En los puntos de tiempo designados, se toman 3 ml de medio de una zona a medio camino entre la superficie del medio de disolución y la parte superior del filo de la paleta. Entonces, se filtra la muestra a través de un instrumento PALL Acrodisc PSF Gx/F/Glass 1,0 µm directamente al interior de un vial de HPLC para su análisis.

20

25 Están disponibles datos de estabilidad a los 1, 2 y 6 meses de tiempo de almacenamiento para comprimidos dispersables de (3Z,5S) envasados en envases de blíster de Alu/Alu. Se evaluaron parámetros tales como aspecto del comprimido, contenido en (3Z,5S) en % en comparación con el valor de contenido inicial, tiempo de disgregación y disolución (tablas 28 y 29).

30 El valor de concentración inicial de (3Z,5S) medido mediante HPLC con un comprimido dispersable es del 90,0-110,0%.

Tabla 28: Comprimido dispersable de 50 mg

Condición de almacenamiento	Tiempo de almacenamiento (meses)	Aspecto del comprimido	Contenido en agua (% p/p)	Contenido en (3Z,5S) (% del valor inicial)	Tiempo de disg. (s)	% disuelto tras 60 min
Inicial	0	Cápsula blanca conformada	4,5	102,9	42	101
5°C	1	Cápsula blanca conformada	4,7	102,4	19	100
	2	Cápsula blanca conformada	4,6	102,2	17	100
	6	Cápsula blanca conformada	4,8	103,3	26	99
25°C/60% de HR	1	Cápsula blanca conformada	4,6	102,2	16	97
	2	Cápsula blanca conformada	4,6	103,8	22	97
	6	Cápsula blanquecina conformada	4,7	105,7	28	99
40°C/75% de HR	1	Cápsula blanca conformada	np	np	np	np
	2	Cápsula blanquecina conformada	4,5	99,9	50	95

	6	Cápsula amarillenta conformada*	4,6	102,1	113	94
np = no realizado						

Tabla 29: Comprimido dispersable de 200 mg

Condición de almacenamiento	Tiempo de almacenamiento (meses)	Aspecto del comprimido	Contenido en agua (% p/p)	Contenido en (3Z,5S) (% del valor inicial)	Tiempo de disg. (s)	% disuelto tras 60 min
Inicial	0	Cápsula blanca conformada	4,5	98,1	102	93
5°C	1	Cápsula blanca conformada	4,0	97,7	26	99
	2	Cápsula blanca conformada	4,3	97,7	26	96
	6	Cápsula blanca conformada	4,1	99,7	28	99
	1	Cápsula blanca conformada	4,0	98,0	26	96
25°C/60% de HR	2	Cápsula blanca conformada	4,2	98,9	28	100
	6	Cápsula blanquecina conformada	4,1	99,5	40	98
40°C/75% de HR	1	Cápsula blanca conformada	np	np	np	np
	2	Cápsula blanquecina conformada	4,2	96,6	107	98
	6	Cápsula amarillenta conformada*	4,1	98,3	170	96
np = no realizado						

5 Se observa una disgregación rápida del comprimido tras la disolución en el intervalo de 20 a 40 s a 25°C/60% de HR.

10 La propiedad de disgregación del comprimido dispersable se debe probablemente a su componente disgregante, por ejemplo, croscarmelosa de sodio que promueve la rotura o disgregación del comprimido cuando se coloca en un entorno acuoso y apoya un perfil de disolución rápida. Además, el agente humectante, por ejemplo, poloxámero 188, facilita la captación de agua durante la disgregación y ayuda a la disolución del fármaco. Además, el agente portador seleccionado con un gran área de superficie, por ejemplo silicato de calcio, también se identificó como un posible beneficio para la disgregación del comprimido.

15 Tabla 30: Perfil de disolución de comprimido dispersable de 200 mg y contenido en (3Z,5S) a los 15, 30, 45, 60 y 120 min.

Condición de almacenamiento	Tiempo (meses)	Contenido en (3Z,5S) a los 15 min, %	Contenido en (3Z,5S) a los 30 min, %	Contenido en (3Z,5S) a los 45 min, %	Contenido en (3Z,5S) a los 60 min, %	Contenido en (3Z,5S) a los 120 min, %
Inicial	0	89	94	96	97	99
5°C/AmbH	1	91	95	96	97	99
	3	92	95	97	97	99
	6	95	98	98	100	101
25°C/60% de HR	1	93	95	96	97	98
	3	94	97	98	98	100

ES 2 654 927 T3

	6	97	99	100	100	102
40°C/75% de HR	1	96	98	99	99	100
	3	95	97	97	98	99
	6	95	97	98	98	99

Se observa un perfil de disolución rápida del comprimido para las diferentes condiciones de almacenamiento. En particular, a 25°C/60% de HR, el contenido en (3Z,5S) medido a los 15 min es de entre el 90 y el 100% del valor inicial.

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Comprimido dispersable que comprende un compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona, y al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 10 2. Comprimido dispersable según la reivindicación 1, en el que el al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se selecciona(n) del grupo que comprende un disgregante, un agente humectante, un portador, un lubricante, un aglutinante, un diluyente, un edulcorante y/o un agente de enmascaramiento del sabor.
- 15 3. Comprimido dispersable según la reivindicación 2, en el que el portador se selecciona del grupo que comprende silicato de calcio, carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de calcio tribásico, lactosa, almidón, almidón modificado, azúcares, celulosas, derivados de celulosa, polimetacrilatos, quitina, quitosano y combinación de los mismos.
- 20 4. Comprimido dispersable según la reivindicación 2, en el que el aglutinante se selecciona del grupo que comprende polivinilpirrolidona, PVP reticulada, celulosa o derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, carboxietilcelulosa de calcio, goma guar, tragacanto, poli(acetatos de vinilo), gelatina, almidón pregelatinizado, almidón, poli(alcoholes vinílicos), ácido algínico, alginato de sodio, sorbitol, glucosa, silicato de aluminio y magnesio, dextrina, polietilenglicol, polimetacrilatos y combinación de los mismos.
- 25 5. Comprimido dispersable según la reivindicación 2, en el que el agente humectante se selecciona del grupo que comprende poloxámero, laurilsulfato de sodio, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano, estearato de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de sorbitano y combinación de los mismos.
- 30 6. Comprimido dispersable según la reivindicación 2, en el que el disgregante se selecciona del grupo que comprende croscarmelosa de sodio, crospovidona, alginato de sodio, silicato de aluminio y magnesio coloidal, silicato de calcio, glicolato sódico de almidón, derivados de ácido acrílico, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, goma de celulosa modificada, povidona reticulada, ácido algínico y alginatos, almidón pregelatinizado, almidón de maíz modificado y combinación de los mismos.
- 35 7. Comprimido dispersable según la reivindicación 2, en el que el diluyente se selecciona del grupo que comprende celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, lactosa, azúcar compresible, azúcar, dextrosa, manitol, dextrina, maltodextrina, sorbitol, xilitol, cloruro de sodio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, fosfato de calcio, sulfato de calcio, óxido de magnesio, caolín, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, almidón, sulfato de bario, trisilicato de magnesio, hidróxido de aluminio y combinación de los mismos.
- 40 8. Comprimido dispersable según la reivindicación 2, en el que el edulcorante es sacarina sódica.
- 45 9. Comprimido dispersable según la reivindicación 2, en el que el lubricante se selecciona del grupo que comprende dibehenato de glicerol, tribehenato de glicerol, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, estearilfumarato de sodio, behenato de sodio, ácido esteárico, alcohol cetílico, polioxietilenglicol, leucina, benzoato de sodio, estearatos, talco, polietilenglicol, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, parafina líquida, poloxámero, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, aceite de ricino hidrogenado, dióxido de silicio coloidal, palmitoestearato, ácido esteárico, estearato de cinc, alcohol estearílico, aceite vegetal hidrogenado y combinación de los mismos.
- 50 10. Comprimido dispersable según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la concentración del compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona está comprendida entre aproximadamente el 1% y el 50% p/p.
- 55 11. Comprimido dispersable según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho comprimido dispersable comprende aproximadamente de 10 mg a 500 mg del compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona.
- 60 12. Comprimido dispersable según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la concentración máxima en sangre del compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona se alcanza en un tiempo de entre 0,5 y 2 horas tras la administración.
- 65 13. Comprimido dispersable según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la concentración en sangre del compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-

il)carbonil]pirrolidin-3-ona es al menos el 40% de la C_{máx} a las 0,5 h tras la administración.

- 5 14. Comprimido dispersable según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho comprimido dispersable se caracteriza por una biodisponibilidad del compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona comprendida entre el 50-100%, preferiblemente entre el 80-100%.
- 10 15. Comprimido dispersable según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona va a utilizarse en combinación con al menos uno o más compuestos activos adicionales.
- 15 16. Comprimido dispersable según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho comprimido dispersable va a administrarse de manera concomitante o separada con al menos un compuesto seleccionado del grupo que comprende bloqueantes de los canales de calcio, sulfato de magnesio, moduladores de prostaglandina selectivos, agonistas beta-2-adrenérgicos, agonistas de receptores beta-3-adrenérgicos y/o corticosteroides.
- 20 17. Comprimido dispersable según la reivindicación 16, en el que los corticosteroides se seleccionan del grupo que comprende betametasona, dexametasona y/o sales de las mismas.
- 25 18. Comprimido dispersable según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho comprimido dispersable está en una dosis unitaria.
- 30 19. Comprimido dispersable según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende:
 el 20% en peso de un compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona;
 el 1-20% en peso de silicato de calcio;
 el 0,1-20% en peso de PVP30K;
 el 0,01-5% en peso de poloxámero 188;
 el 0,5-20% en peso de croscarmelosa de sodio;
 el 1-90% en peso de celulosa microcristalina 112;
 el 1-90% en peso de lactosa monohidratada;
 el 0,01-0,5% en peso de sacarina sódica; y
 el 0,1-10% en peso de dibehenato de glicerol.
- 45 20. Comprimido dispersable según la reivindicación 19, que consiste en:
 el 20% en peso de un compuesto de fórmula O-metiloxima de (3Z,5S)-5-(hidroximetil)-1-[(2'-metil-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]pirrolidin-3-ona;
 el 5% en peso de silicato de calcio;
 el 1% en peso de PVP30K;
 el 2% en peso de poloxámero 188;
 el 5% en peso de croscarmelosa de sodio,
 el 15% en peso de celulosa microcristalina 112;
 el 47,8% en peso de lactosa monohidratada;
 el 0,2% en peso de sacarina sódica; y
 el 4% en peso de dibehenato de glicerol.
- 65 21. Comprimido dispersable según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el

- tratamiento y/o la prevención de trastornos seleccionados del grupo que comprende trabajo de parto prematuro, parto prematuro, fallo de implantación del embrión debido a contracciones uterinas, dismenorrea, eyaculación precoz, disfunción sexual, endometriosis, esterilidad, hiperplasia prostática benigna, trastornos neuropsiquiátricos, autismo, trastornos de la conducta social, estrés psicosocial y/o trastornos cardiovasculares.
- 5
22. Procedimiento para la preparación de un comprimido dispersable según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende una etapa de granulación en húmedo.
- 10 23. Kit que comprende un comprimido dispersable según las reivindicaciones 1-21, e información para su uso.

Fig. 1A

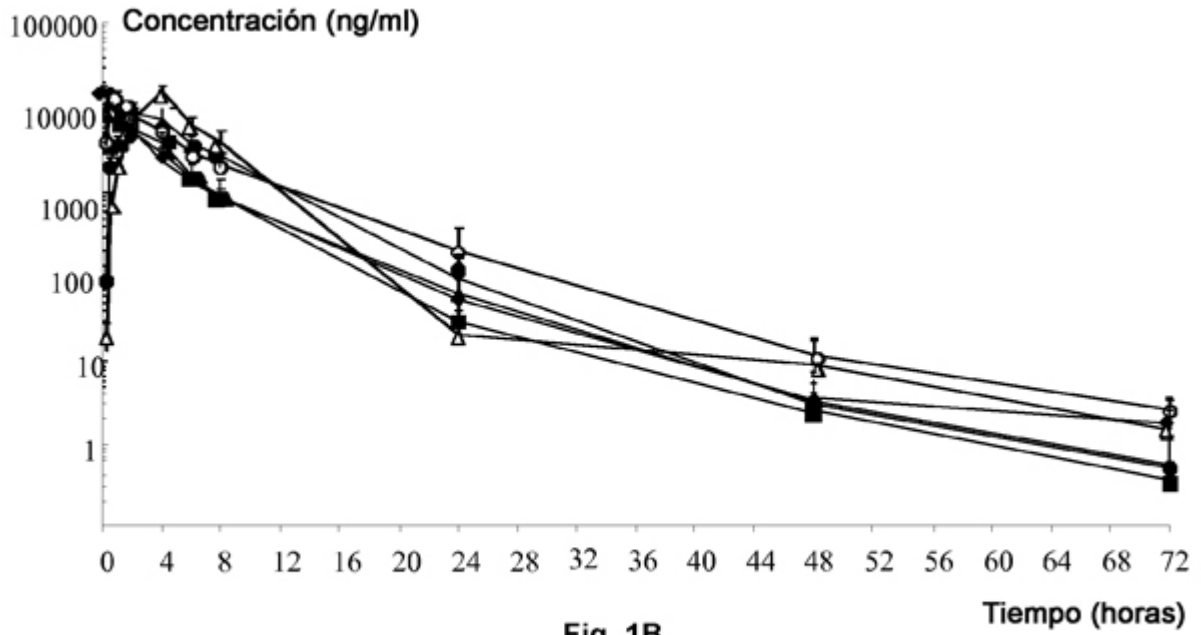
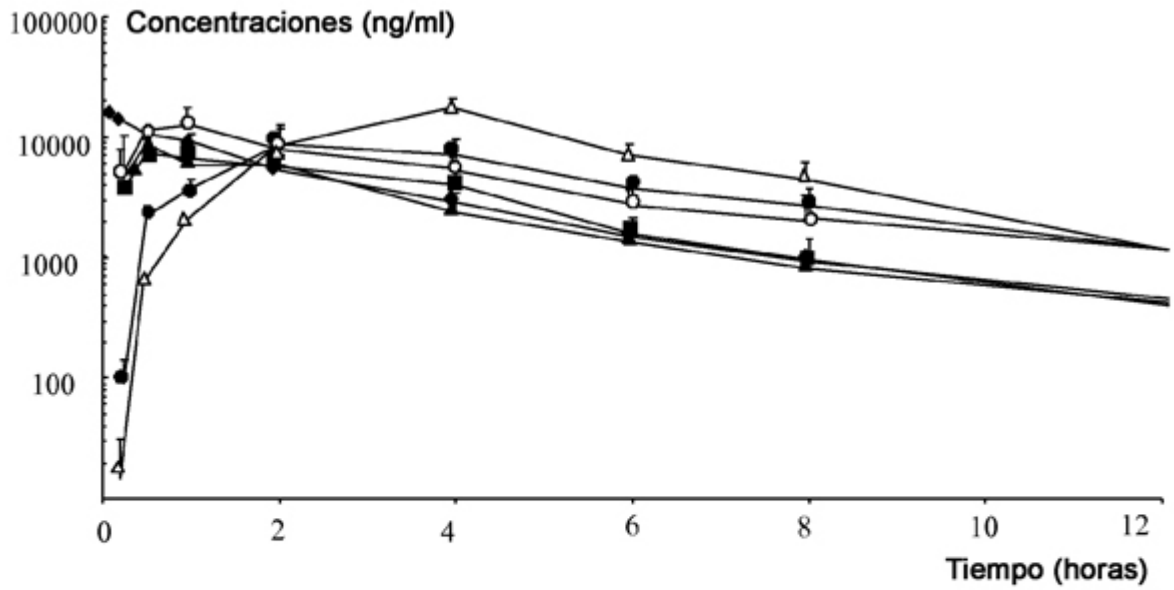


Fig. 1B



- ◆ i.v. de referencia, 15 mg/kg,
- ▲ Cápsula de referencia, 300 mg/perro
- Formulaci3n 1, 20 mg/kg (gránulos al 10%)
- ▲ Formulaci3n 2, 20 mg/kg (gránulos al 5,8%)
- Formulaci3n 3, 200 mg/perro (comp. dispersab.)
- Formulaci3n 4, 200 mg/perro (comp. conven.)

Fig. 2

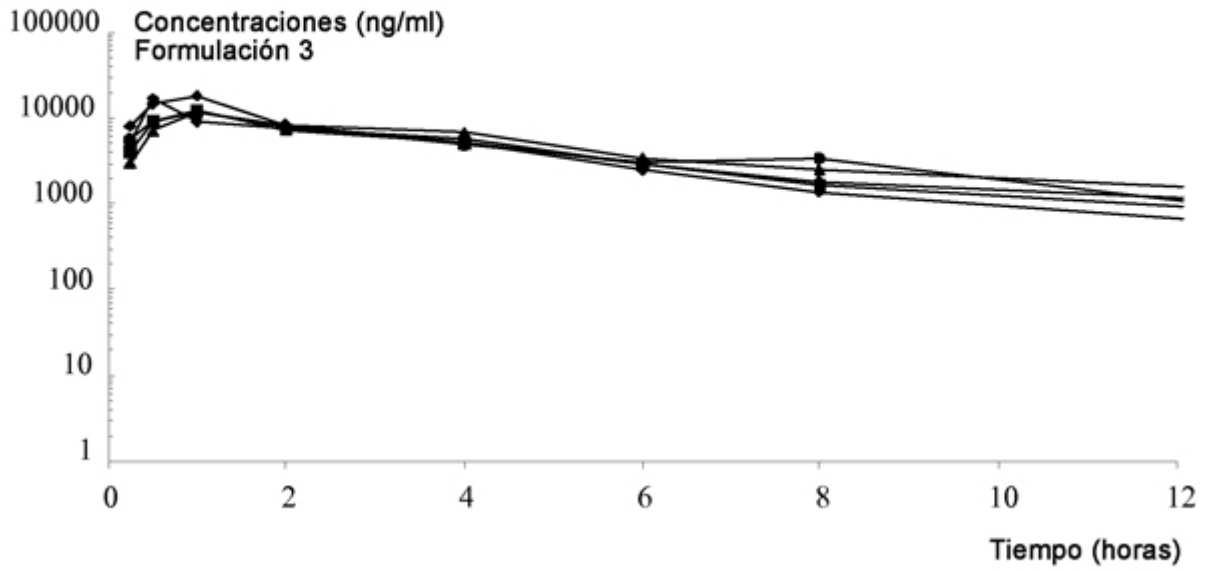


Fig. 3

