

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 614**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/06** (2006.01)

**A61P 9/08** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2011 PCT/HU2011/000057**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2011 WO11158053**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2011 E 11736150 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017 EP 2582697**

54 Título: **Composiciones nanoestructuradas de aprepitant, procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que las contienen**

30 Prioridad:

**18.06.2010 HU P1000325**

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

**20.02.2018**

73 Titular/es:

**NANOFORM CARDIOVASCULAR  
THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)  
100 Fetter Lane  
London EC4A 1BN, GB**

72 Inventor/es:

**FILIPCSEI, GENOVÉVA;  
ÖTVÖS, ZSOLT;  
HELTOVICS, GÁBOR y  
DARVAS, FERENC**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 655 614 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones nanoestructuradas de aprepitant, procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que las contienen

### Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones nanoestructuradas de aprepitant, a un procedimiento para su preparación y a composiciones farmacéuticas que las contienen.

10 Las nanopartículas de aprepitant según la invención tienen un tamaño medio de partícula de menos de aproximadamente 200 nm. Las partículas nanoestructuradas de la invención se manifiestan por el aumento de la solubilidad, de la velocidad de disolución, permeabilidad y rendimiento biológico bioequivalente o mejorado caracterizado por un efecto significativamente disminuido de alimentación/ayuno en comparación con el fármaco de referencia y el comercializado.

15 Aprepitant es un compuesto químico que pertenece a una clase de fármacos conocidos como antagonistas de la sustancia P (SPA). Es un mediador del efecto de esta sustancia al actuar sobre el receptor de la neuroquinina 1. El aprepitant es fabricado por Merck & Co., bajo el nombre registrado Emend para la prevención de las náuseas y vómitos agudos y retardados inducidos por la quimioterapia (CINV) y para la prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios.

### Antecedentes de la invención

A. Antecedentes con respecto a la formación/producción de nanopartículas

20 Actualmente, los desarrolladores de ingredientes activos han agotado las nuevas entidades químicas con alta solubilidad; la mayor parte de los compuestos que son aprobados o entran en los procedimientos de desarrollo son poco solubles y/o tienen baja permeabilidad. Los métodos tradicionales para aumentar la solubilidad y la velocidad de disolución de estos compuestos son muy limitados. Modificaciones químicas, tales como la formación de sales o de profármacos y la inclusión de grupos ionizables podrían dar como resultado un funcionamiento mejor de los compuestos activos. Sin embargo, estas modificaciones estructurales pueden conducir a la inactividad o inestabilidad de los compuestos activos en muchos casos. Las formulaciones convencionales sólidas o líquidas (por ejemplo; micronización, molienda, dispersión sólida, liposomas) podrían ser también herramientas útiles para los investigadores para aumentar la solubilidad de los compuestos, pero la eficacia de la formulación queda muy por detrás de la modificación química. Sin embargo, estos métodos conservadores son procedimientos que consumen mucho tiempo y dinero con altas tasas de fracaso.

30 La nanoformulación es actualmente uno de los campos más progresivos de la industria farmacéutica para aumentar la solubilidad, la biodisponibilidad, así como para reducir los efectos de los alimentos y los efectos secundarios de tales ingredientes activos.

35 La nanoformulación es la reducción del tamaño de las partículas hasta por debajo de 200 nm. La reducción del tamaño de partícula lleva a un aumento significativo de la velocidad de disolución de los ingredientes activos, lo que a su vez puede llevar a aumentos de la biodisponibilidad.

40 Hay dos métodos principales para preparar nanopartículas: las tecnologías "arriba-abajo" ("top-down") y "abajo-arriba" ("bottom-up"). El método convencional de arriba-abajo se basa esencialmente en la atrición mecánica para convertir las partículas cristalinas de gran tamaño en nanopartículas. El método de abajo-arriba se basa en la precipitación controlada. El procedimiento implica la disolución de los fármacos en un disolvente y la precipitación de una manera controlada hasta nanopartículas mediante la adición de un antidisolvente.

45 Las tecnologías que dependen de la molienda (arriba-abajo) o de la homogeneización a alta presión (mezcla incontrolada de abajo-arriba y arriba-abajo) son métodos costosos y que llevan mucho tiempo. Ambos procedimientos requieren alta energía. Esto significa que un gran número de compuestos activos no pueden ser formulados en nanopartículas con estos métodos debido a la conversión de la forma activa inducida por el calor. Por ejemplo, los compuestos activos o en forma de sal con bajo punto de fusión no se pueden moler ni homogeneizar a alta presión. Los escalados (aplicabilidad industrial) de los procedimientos de alta energía son difíciles y limitados en muchos casos. Estas tecnologías se dirigen solamente a la última etapa de la formulación o reformulación de los compuestos activos poco solubles para mejorar su eficiencia.

50 Composiciones de nanopartículas están descritas, por ejemplo, en las patentes US 20080214535, WO 2007147160, WO 2008044102, US 5.145.684; 5.719.147; 6.048.859; 6,096,742 y 6,235,735.

El procedimiento para la preparación de aprepitant está descrito, por ejemplo, en las patentes WO/2008/104512, WO/2007/088483, WO/2007/147160, WO/2007/016582, WO/2007/112457, WO/2009/001203 y WO/2009/108828.

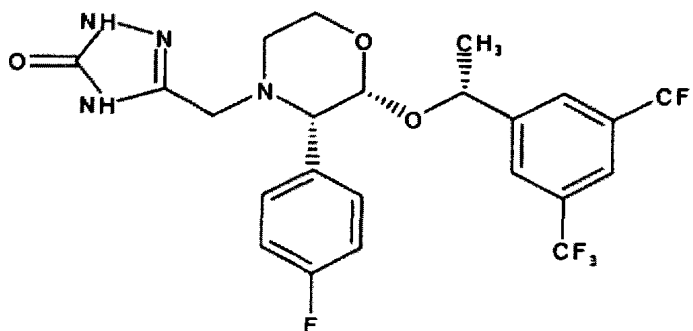
Las nanopartículas de compuestos farmacéuticos activos se pueden fabricar utilizando, por ejemplo, molienda, homogeneización, métodos de precipitación, o métodos de fluidos supercríticos, conocidos en la técnica. Métodos

de fabricación de composiciones de nanopartículas están descritos también en los documentos US 5.718.388, US 5.862.999, US 5.665.331, US 5.543.133, US 5.534.270.

#### B. Antecedentes con respecto al aprepitant

5 Aprepitant es un antagonista del receptor de la sustancia P/neuroquinina 1 (NK<sub>1</sub>), descrito químicamente como 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

Su fórmula empírica es C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, y su fórmula estructural es:



10 Aprepitant es un sólido cristalino de color blanco a blanquecino, con un peso molecular de 534,43. Es prácticamente insoluble en agua. Aprepitant es escasamente soluble en etanol y acetato de isopropilo y ligeramente soluble en acetonitrilo.

15 Cada cápsula de EMEND para administración oral contiene 40 mg, 80 mg, o 125 mg de aprepitant y los siguientes ingredientes inactivos: sacarosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa y laurilsulfato de sodio. Los excipientes de la cubierta de la cápsula son gelatina, dióxido de titanio, y puede contener laurilsulfato de sodio y dióxido de silicio. La cubierta de la cápsula de 40 mg contiene también óxido de hierro amarillo, y la de la cápsula de 125 mg contiene también óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo.

#### Farmacocinética

##### Absorción

20 Después de la administración oral de una dosis única de 40 mg de EMEND en ayunas, el área media bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC<sub>0-∞</sub>) fue de 7,8 mcg·h/mL y la media de la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) fue de 0,7 mcg/mL, que se produce aproximadamente a las 3 horas después de la dosis (t<sub>max</sub>). La biodisponibilidad absoluta a la dosis de 40 mg no ha sido determinada.

25 Después de la administración oral de una única dosis de 125 mg de EMEND el día 1 y 80 mg una vez al día los días 2 y 3, el AUC<sub>0-24h</sub> fue de aproximadamente 19,6 mcg·h/mL y 21,2 mcg·h/mL el día 1 y el día 3, respectivamente. Las C<sub>max</sub> de 1,6 mcg/mL y 1,4 mcg/mL se alcanzaron en aproximadamente 4 horas (T<sub>max</sub>) el día 1 y el día 3, respectivamente. En el intervalo de dosis de 80-125 mg, la biodisponibilidad oral absoluta media de aprepitant es de aproximadamente 60 a 65 %. La administración oral de la cápsula con un desayuno estándar rico en grasas no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la biodisponibilidad del aprepitant.

##### Metabolismo

30 El aprepitant sufre un extenso metabolismo. Estudios *in vitro* utilizando microsomas hepáticos humanos indican que el aprepitant se metaboliza principalmente por el CYP3A4 y con menor metabolismo por el CYP1A2 y el CYP2C19. El metabolismo se lleva a cabo en gran medida a través de la oxidación en el anillo de morfolina y sus cadenas laterales. No se detectó ningún metabolismo por CYP2D6, CYP2C9, o CYP2E1. En adultos jóvenes sanos, el aprepitant representa aproximadamente el 24 % de la radiactividad en el plasma durante 72 horas después de una  
35 única dosis oral de 300 mg de [<sup>14</sup>C]-aprepitant, lo que indica una presencia sustancial de metabolitos en el plasma. En el plasma humano se han identificado siete metabolitos de aprepitant, que son sólo débilmente activos.

##### Efectos secundarios

Los siguientes efectos secundarios han sido comunicados en el uso general con aprepitant: reacciones alérgicas, que pueden ser graves y pueden incluir habones, sarpullido y prurito y causar dificultad para respirar o tragar.

40 Debido a la insolubilidad del aprepitant en los medios biológicos pertinentes y el efecto significativo de tomarlo con alimentos o en ayunas, existe la necesidad en la técnica de mejorar la biodisponibilidad en la condición de toma en ayunas / aumentar la absorción en la condición de toma en ayunas / hacer más rápido el inicio de acción y reducir la

- 5 dosis con el fin de superar los problemas asociados con las formulaciones convencionales anteriores de aprepitant. Estos problemas pueden ser resueltos por la formación de nuevas partículas nanoestructuradas de aprepitant caracterizadas por el aumento de la solubilidad/velocidad de disolución, disminución del efecto alimentación/ayuno, bioequivalencia o  $C_{max}$  más alta y el inicio de acción más rápido en comparación con el compuesto activo de referencia y/o con el fármaco comercializado descrito en la presente invención. La presente invención satisface esta necesidad.

### Descripción de la invención

- 10 La presente invención describe aprepitant nanoestructurado y su composición farmacéutica con aumento de la solubilidad/velocidad de disolución, disminución del efecto alimentación/ayuno, bioequivalencia o  $C_{max}$  más alta y el inicio de acción más rápido en comparación con el compuesto activo de referencia y/o con el fármaco comercializado descrito en la presente invención.

La invención comprende una nueva composición nanoestructurada de aprepitant que tiene un tamaño medio de partícula de menos de aproximadamente 200 nm.

La invención comprende una composición nanoestructurada de aprepitant que comprende:

- 15 (a) aprepitant nanoestructurado que tiene un tamaño medio de partícula de menos de aproximadamente 200 nm; y  
 (b) al menos un estabilizante y  
 (c) opcionalmente cualquier estabilizante adicional para la estabilización estérica y electrostática

en donde la composición de la invención se prepara preferiblemente en un reactor de flujo continuo, más preferiblemente en un reactor de flujo continuo a base de microfluidos.

- 20 En la composición de la invención se puede utilizar en una fase seleccionada entre una fase cristalina, una fase amorfa, una fase semicristalina, una fase semi-amorfa, un co-cristal y mezclas del mismo.

Como se ejemplifica en los ejemplos que siguen, no todas las combinaciones de estabilizantes darán lugar a una formación de partículas nanoestructuradas. Se descubrió, que las partículas nanoestructuradas de aprepitant se pueden preparar por el método de precipitación de flujo continuo utilizando estabilizantes seleccionados.

- 25 Para la preparación de la composición de la invención se pueden utilizar estabilizantes que incluyen tensioactivos no iónicos, aniónicos, catiónicos, tensioactivos polímeros iónicos y tensioactivos zwitteriónicos. También se pueden utilizar en la invención, combinaciones de más de un estabilizante. Los estabilizantes útiles que se pueden emplear en la invención incluyen, pero no se limitan a excipientes farmacéuticos conocidos orgánicos e inorgánicos. Tales excipientes incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos.

- 30 Los ejemplos representativos de estabilizantes incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímero de injerto compuesto de polietileno, glicol, polivinilcaprolactama y poli(acetato de vinilo); laurilsulfato de sodio, gelatina, alcohol cetosteárico, polietilenglicoles, ácido acético, polímero de éster de etenilo con 1-etnil-2-pirrolidinona (copolímeros de PVP/VA), dodecil benceno sulfonato de sodio, succinatos de tocoferil polietilenglicol, urea, ácido cítrico, acetato de sodio, aceites de ricino polietoxilados y sus derivados,  
 35 estearatos de polioxietileno, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, alcohol polivinílico (PVA), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (conocido también como tiloxapol, superion, y tritón), poloxámeros (por ejemplo, Pluronic, que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); poloxaminas (por ejemplo, Tetronic, conocida también como Poloxamina, que es un copolímero de bloque tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina, D-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000 succinato, poli(2-etil-2-oxazolona), poli(metil vinil éter), copolímeros aleatorios de vinil pirrolidona y acetato de vinilo, tal como Plasdone S630 y similares.

- Los ejemplos de estabilizantes iónicos útiles incluyen, pero no se limitan a, polímeros, biopolímeros, polisacáridos, compuestos celulósicos, alginatos, fosfolípidos, y compuestos no poliméricos, tales como estabilizantes zwitteriónicos, poli-n-metilpiridinio, cloruro de antril-piridinio, fosfolípidos catiónicos, quitosano, polilisina, polivinilimidazol, polibreno, bromuro de poli(metacrilato de metilo)-bromuro de trimetilamonio (PMMTMABr), cloruro de benzalconio, bromuro de hexadeciltrimetilamonio, bromuro de hexildesiltrimetilamonio (HDMAB), y dimetil sulfato de polivinilpirrolidona-metacrilato de 2-dimetilaminoetilo.

- Las ventajas de la composición de la invención incluyen, pero no se limitan a: (1) tiene un perfil farmacocinético bioequivalente o una  $C_{max}$  más alta, una AUC (biodisponibilidad) y un  $t_{max}$  más bajo en comparación con los fármacos de referencia y/o los fármacos comercializados; (2) tiene un aumento de la solubilidad de aprepitant en los medios FaSSIF (fluido intestinal simulado en ayunas) y FeSSIF (fluido intestinal simulado con alimentos) y (3) tiene un aumento de la velocidad de disolución para las partículas nanoestructuradas de aprepitant en comparación con las formas convencionales del mismo compuesto activo; (4) tiene un aumento significativo de la permeabilidad *in vitro* y una disminución del efecto alimentación/ayuno.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento para la preparación de aprepitant nanoestructurado que comprende mezclar un disolvente apropiado de aprepitant con una solución de uno o más estabilizantes en un reactor de flujo continuo, preferiblemente en un reactor de flujo continuo de microfluidos.

5 Preferiblemente, el procedimiento para la preparación de la composición de la invención se lleva a cabo por medio de (1) disolver aprepitant y opcionalmente uno o más estabilizantes en un disolvente adecuado; (2) añadir la formulación de la etapa (1) a una solución que comprende al menos un estabilizante; y (3) precipitar la formulación de la etapa (2).

10 Preferiblemente, el procedimiento para la preparación de la composición de la invención se lleva a cabo por medio de (1) disolver aprepitant y uno o más estabilizantes en un disolvente adecuado; (2) añadir la formulación de la etapa (1) a una solución de la etapa (1) a un disolvente que comprende opcionalmente uno o más estabilizantes; y (3) precipitar la formulación de la etapa (2).

15 El procedimiento se lleva a cabo mediante (a) el uso de dos disolventes diferentes miscibles entre sí, donde el aprepitant es soluble sólo en uno de ellos con la restricción de que el estabilizante o los estabilizantes aplicados son solubles en los disolventes utilizados. Tales disolventes pueden ser dimetil-sulfóxido, metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetona y piridina preferiblemente.

Como un reactor de flujo continuo preferible se utiliza un reactor de flujo continuo a base de microfluidos, descrito en la publicación Microfluid Nanofluid DOI 10.1007/s10404-008-0257-9 por I. Hornyak, B. Borcsek and F. Darvas.

El tamaño de partícula del aprepitant nanoestructurado se puede ver influenciado por los disolventes utilizados, el caudal y la relación de aprepitant - estabilizante.

20 Otro aspecto de la invención se refiere a la redispersabilidad buena/instantánea de la forma sólida nanoestructurada de aprepitant en medios biológicamente pertinentes, por ejemplo; solución salina fisiológica, solución de HCl pH = 2,5, medios FeSSIF y FaSSIF.

25 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un aprepitant nanoestructurado o una composición del mismo según la invención y opcionalmente materiales auxiliares farmacéuticamente aceptables.

30 La composición farmacéutica de la invención puede ser formulada: (a) para la administración seleccionada del grupo que consiste en administración oral, pulmonar, rectal, colónica, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, ocular, ótica, local, bucal, nasal y tópica; (b) en una forma farmacéutica seleccionada del grupo que consiste en dispersiones líquidas, geles, aerosoles, pomadas, cremas, formulaciones liofilizadas, comprimidos, cápsulas; (c) en una forma farmacéutica seleccionada del grupo que consiste en formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil y formulaciones mixtas de liberación inmediata y de liberación controlada; o (d) cualquier combinación de (a), (b), y (c).

35 Las composiciones se pueden formular mediante la adición de diferentes tipos de excipientes para la administración oral en forma sólida, líquida, administración local (polvos, pomadas o gotas), o administración tópica, y similares.

Una forma farmacéutica preferida de la invención es una forma farmacéutica sólida, aunque se puede utilizar cualquier forma farmacéutica farmacéuticamente aceptable.

40 Las composiciones adecuadas para inyección parenteral pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas, estériles, fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos adecuados acuosos y no acuosos incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tal como el aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, por el uso de un recubrimiento tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y por el uso de tensioactivos.

45 Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el agente activo se mezcla con al menos uno de los siguientes: (a) uno o más excipientes (o vehículos) inertes, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico; (b) agentes de carga o diluyentes, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico; (0) aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona 35, sacarosa, y goma arábiga; (d) humectantes, tales como glicerol; (e) agentes de disgregación, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos, y carbonato de sodio; (f) retardadores de la solución, tales como parafina; (g) aceleradores de la absorción, tales como los compuestos de amonio cuaternario; (h) agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (i) adsorbentes, tales como caolín y bentonita; y j) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos,

lauril sulfato de sodio, o mezclas de los mismos. Para cápsulas, comprimidos, y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tampón.

Además de tales diluyentes inertes, la composición puede incluir también adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

- 5 Las composiciones farmacéuticas de la invención descritas en la presente memoria muestran una mayor lipofilicidad/biodisponibilidad/absorción bioequivalente o aumentada y aumento de la solubilidad/velocidad de disolución/reducción de efectos secundarios/inicio de acción más rápido/disminución del efecto alimentación/ayuno. Las composiciones de la invención se pueden utilizar en una dosis reducida para la prevención de las náuseas y vómitos agudos y retardados inducidos por la quimioterapia (CINV) y para la prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios.

10 A. Características preferidas de las nanopartículas de aprepitant de la invención

Aumento de la solubilidad y de la velocidad de disolución del aprepitant nanoestructurado

- 15 Las composiciones nanoestructuradas de aprepitant de la invención han aumentado la solubilidad y el perfil de disolución junto con el aumento *in vitro* de la permeabilidad PAMPA (ensayo de permeabilidad de membranas artificiales paralelas) y una reducción de la relación de permeabilidad PAMPA cuando la nanoformulación se redispersa en los medios biopertinentes FeSSIF y FaSSIF debido a la disminución del tamaño de partícula y a la formación de partículas nanoestructuradas.

**Ejemplo 1:**

Humectabilidad y redispersabilidad instantáneas del aprepitant nanoestructurado

- 20 Se realizaron ensayos de disolución redispersando 4,0 mg de aprepitant de referencia, 24,0 mg de aprepitant polvo nanoestructurado que contiene 4,0 mg de aprepitant en 8,0 mL de agua destilada. Se agitó la suspensión durante 10 minutos.

- 25 Debido a la humectabilidad y redispersabilidad instantáneas del polvo sólido de aprepitant nanoestructurado, éste formó una solución coloidal, mientras que los cristales del aprepitant de referencia no se humedecieron y no se disolvieron (Figura 1).

Figura 1: Ensayo de disolución comparativo del aprepitant de referencia y del aprepitant nanoestructurado

**Ejemplo 2:**

Ensayo de redispersabilidad de aprepitant nanoestructurado

- 30 El ensayo de redispersabilidad se llevó a cabo redispersando el polvo de aprepitant nanoestructurado en agua destilada. Se redispersaron 3,0 mg de aprepitant nanoestructurado secado por congelación en 1,0 mL de agua destilada con agitación vigorosa. El tamaño de partícula de la muestra redispersada se midió por el método DLS (instrumento Nanotracs, Microtracs Co., USA).

El tamaño medio de partícula del aprepitant nanoestructurado redispersado (media basada en la intensidad) es  $d(50) = 79$  nm, mientras que el valor de  $d(90)$  es 198 nm como se demuestra en la Figura 2.

- 35 El beneficio significativo que se puede obtener por la nanoformulación es que las nanopartículas de aprepitant de la presente invención se pueden redispersar después del procedimiento de la formulación sólida y de secado teniendo un tamaño medio de partícula similar. Al tener el tamaño medio de partícula similar después de la redispersión, la forma farmacéutica no puede perder los beneficios obtenidos por la formación de nanopartículas. Un tamaño adecuado de las nanopartículas para la presente invención es un tamaño medio de partícula de menos de aproximadamente 200 nm.

Figura 2: Tamaño y distribución de tamaño de las nanopartículas de aprepitant antes (tal como se sintetizan) y después de su redispersión.

**Ejemplo 3:**

Estructura cristalográfica de la composición nanoestructurada de aprepitant de la invención

- 45 La estabilidad química de los fármacos sólidos se ve afectada por el estado cristalino del fármaco. Muchos fármacos presentan polimorfismo. Cada estado cristalino tiene diferente reactividad química. La estabilidad de los fármacos en su forma amorfa es generalmente más baja que la de los fármacos en su forma cristalina, debido al nivel de energía libre más alto del estado amorfo. La disminución de la estabilidad química de los fármacos sólidos provocada por tensiones mecánicas tal como la molienda produce un cambio en el estado cristalino. La estabilidad química de los fármacos sólidos se ve afectada también por el estado cristalino del fármaco a través de diferencias en el área

superficial. Para la reacción que tiene lugar en la superficie sólida del fármaco, un aumento en el área superficial puede aumentar la cantidad de fármaco que participa en la reacción.

- 5 La estructura de las nanopartículas de aprepitant fue investigada mediante análisis de difracción de rayos X (difractómetro de polvo Philips PW1050/1870 RTG). Se encontró sorprendentemente que la precipitación controlada de nanopartículas de aprepitant en presencia del estabilizante o estabilizantes seleccionados dio como resultado la formación de partículas de aprepitant nanoestructuradas amorfas que pueden ser caracterizadas por el aumento de la solubilidad y de la velocidad de disolución en comparación con los compuestos activos de referencia y los comercializados. Los difractogramas de rayos X se muestran en la Figura 3.

Figura 3: Difractogramas de rayos X del aprepitant de referencia y del aprepitant nanoestructurado de la invención

#### 10 **Ejemplo 4:**

Determinación de la  $C_{max}$

La solubilidad del aprepitant nanoestructurado en comparación con la forma de referencia y la comercializada del compuesto activo se determinó en medios FaSSIF y FeSSIF por medidas en UV-VIS a 271 nm de longitud de onda y temperatura ambiente. La muestra redispersada se filtró a través de un filtro de jeringa de un solo uso de 100 nm.

- 15 La solubilidad del aprepitant nanoestructurado fue 0,112 y 0,409 mg/mL en FaSSIF y FeSSIF, respectivamente que es 242 y 8 veces más alta que la solubilidad del aprepitant de referencia en FaSSIF y FeSSIF, respectivamente, y 1,6 y 2,1 veces más alta que la solubilidad de la forma comercializada en FaSSIF y FeSSIF, respectivamente, como se muestra en la Figura 4.

Figura 4: Aumento de la solubilidad de aprepitant por la nanoformulación

#### 20 **Ejemplo 5:**

Permeabilidad PAMPA

- 25 Con el fin de demostrar la mejora de las propiedades farmacocinéticas del nuevo aprepitant nanoestructurado se realizaron medidas de permeabilidad PAMPA. El aprepitant de referencia, la forma comercializada y el aprepitant sólido nanoestructurado se redispersaron en los medios biopertinentes FaSSIF o FeSSIF y se midió la permeabilidad a través de la membrana artificial compuesta de dodecano con 20 % de lecitina de soja. La muestra que contiene el compuesto de referencia era una suspensión de cristales visibles a simple vista, mientras que las otras dos muestras eran soluciones coloidales opalescentes. El compartimento receptor era solución salina tamponada con fosfato con 1 % de lauril sulfato de sodio y 5 % de DMSO.

- 30 La permeabilidad PAMPA del compuesto de referencia fue  $0,044 \cdot 10^{-6} \pm 0,014 \cdot 10^{-6}$  cm/s y  $0,471 \cdot 10^{-6} \pm 0,043 \cdot 10^{-6}$  cm/s cuando se redispersó en FaSSIF y FeSSIF, respectivamente. La relación de permeabilidad PAMPA para FeSSIF y FaSSIF fue 10,7. Estos resultados *in vitro* tienen una buena concordancia con la baja biodisponibilidad de aprepitant *in vivo* en ayunas y significativamente más alta con alimentos ( $AUC_{\text{alimentación/ayuno}} = 5,1$ ) indicada previamente por el fabricante de la fórmula comercializada ([www.elandrugtechnologies.com](http://www.elandrugtechnologies.com)).

- 35 Para la forma comercializada la permeabilidad PAMPA fue  $0,287 \cdot 10^{-6} \pm 0,033 \cdot 10^{-6}$  cm/s y  $1,614 \cdot 10^{-6} \pm 0,067 \cdot 10^{-6}$  cm/s cuando se redispersó en FaSSIF y FeSSIF, respectivamente. La relación de la permeabilidad PAMPA para FeSSIF y FaSSIF fue 5,6. La mejora de la permeabilidad PAMPA entre los experimentos en los que la permeabilidad en ambos medios y la reducción de la relación de permeabilidad PAMPA en FaSSIF y FeSSIF se utilizó para los medios de redispersión, tiene una buena concordancia con la mejora de la absorción y la reducción del efecto de los alimentos ( $AUC_{\text{alimentación/ayuno}} = 1,2$ ) indicada previamente por el fabricante de la fórmula comercializada ([www.elandrugtechnologies.com](http://www.elandrugtechnologies.com)).

- 40 La permeabilidad PAMPA de la nueva fórmula nanoestructurada fue  $1,643 \cdot 10^{-6} \pm 0,115 \cdot 10^{-6}$  cm/s y  $4,645 \cdot 10^{-6} \pm 0,095 \cdot 10^{-6}$  cm/s cuando se redispersó en FaSSIF y FeSSIF, respectivamente. La relación de la permeabilidad PAMPA para FeSSIF y FaSSIF fue 2,8. Sobre la base de la mejora de la permeabilidad PAMPA del aprepitant nanoestructurado cuando se compara con la forma comercializada y la buena correlación entre la permeabilidad PAMPA y los datos *in vivo* indicados previamente se llegó a la conclusión de que el aprepitant nanoestructurado podría tener propiedades farmacocinéticas superiores (mayor biodisponibilidad,  $t_{max}$  más temprano,  $C_{max}$  más alta, relación alimentación/ayuno más baja) cuando se compara con la forma comercializada.

Figura 5: Mejora de la permeabilidad PAMPA del aprepitant por la nanoformulación

B. Composiciones

- 50 Las nanopartículas de aprepitant y sus composiciones según la invención tienen un tamaño medio de partícula de menos de aproximadamente 200 nm. Las partículas nanoestructuradas de la presente invención se caracterizan por un aumento de la solubilidad, de la velocidad de disolución y rendimiento bioequivalente o biológico superior, reducción del efecto alimentación/ayuno en comparación con las formas de referencia y las comercializadas.

Los estabilizantes preferiblemente se asocian o interactúan con el aprepitant y sus sales farmacéuticamente aceptables, pero no reaccionan químicamente con el aprepitant o entre ellos.

Las nanopartículas de aprepitant de la invención se pueden preparar por métodos de nano-precipitación con disolvente-antisolvente utilizando estabilizante o estabilizantes.

5 Tamaño de partícula de las partículas de aprepitant nanoestructurado

La invención contiene nanopartículas de aprepitant, que tienen un tamaño medio de partícula de 75-79 nm medido por el método de dispersión dinámica de la luz.

**Ejemplo 6:**

Procedimiento para la producción de partículas de aprepitant sólido nanoestructurado

10 Durante los experimentos se prepararon nanopartículas de aprepitant en un reactor de flujo continuo basado en microfluidos. Como solución de partida, se disolvieron 1400 mg de aprepitant, 700 mg de dodecilsulfato de sodio y 7000 mg de Soluplus® en 100 mL de etanol. La solución preparada se pasó a la unidad del reactor con un caudal de 3,0 mL/min utilizando una unidad de alimentación. Mientras tanto, utilizando una segunda unidad de alimentación, se pasó agua destilada con un caudal de 40,0 mL/min a una unidad de mezclado, donde se mezcló con la solución que  
15 contenía aprepitant procedente de la primera unidad del reactor. Las nanopartículas se produjeron continuamente a presión atmosférica a 50 °C debido a la precipitación química por el agua que pasa a la unidad de mezclado. La solución coloidal producida se condujo a través de la segunda unidad del reactor alcanzando la unidad de dispersión dinámica de luz (Nanotrak) integrada en el dispositivo, que puede detectar de manera continua el tamaño de partícula de la nanopartícula obtenida. El tamaño de las nanopartículas se puede controlar en un amplio intervalo  
20 mediante el cambio de los caudales; la presión y los tipos de los estabilizantes. El tamaño medio de partícula de las partículas de aprepitant fue de 75 nm en el mejor de los casos (Figura 2).

La solución coloidal se formuló como sólido utilizando evaporación rotatoria y secado por congelación. El polvo sólido se redispersó en agua destilada y el tamaño de partícula de la solución coloidal redispersada se determinó utilizando dispersión dinámica de luz (Nanotrak). El tamaño medio de partícula de las partículas de aprepitant fue de  
25 79 nm (Figura 2).



**REIVINDICACIONES**

1. Una composición nanoestructurada de aprepitant que comprende aprepitant, dodecilsulfato de sodio y Soluplus, que se obtiene por las siguientes etapas en un reactor de flujo continuo basado en microfluidos:
  - a) se disuelven en etanol aprepitant, dodecilsulfato de sodio y Soluplus;
- 5 b) la solución de la etapa a) se pasa a la unidad del reactor utilizando una unidad de alimentación;
- c) mientras tanto, utilizando una segunda unidad de alimentación, se pasa agua destilada a la unidad de mezclado, donde el agua destilada se mezcla con la solución que contiene el aprepitant procedente de la primera unidad del reactor, en donde el caudal de la primera unidad de alimentación es de 3,0 mL/min y el caudal de la segunda unidad de alimentación es de 40,0 mL/min;
- 10 en donde el tamaño medio de partícula del aprepitant es 75-79 nm.
2. Un procedimiento para la preparación de la composición según la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas:
  - a) se disuelven en etanol aprepitant, dodecilsulfato de sodio y Soluplus;
  - b) la solución de la etapa a) se pasa a la unidad del reactor utilizando una unidad de alimentación;
  - 15 c) mientras tanto, utilizando una segunda unidad de alimentación, se pasa agua destilada a la unidad de mezclado, donde el agua destilada se mezcla con la solución que contiene el aprepitant procedente de la primera unidad del reactor, en donde el caudal de la primera unidad de alimentación es de 3,0 mL/min y el caudal de la segunda unidad de alimentación es de 40,0 mL/min.
- 20 3. Una composición farmacéutica que comprende una composición nanoestructurada según la reivindicación 1, junto con materiales auxiliares farmacéuticamente aceptables, preferiblemente en la forma de administración oral, pulmonar, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, ocular, ótica, local, bucal, nasal o tópica.
4. El uso de la composición nanoestructurada según la reivindicación 1, o de la composición farmacéutica según la reivindicación 3, para la preparación de un medicamento.
- 25 5. La composición nanoestructurada según la reivindicación 1, o la composición farmacéutica según la reivindicación 3, para uso en la prevención de náuseas y vómitos agudos y retardados inducidos por la quimioterapia, y para uso en la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios.

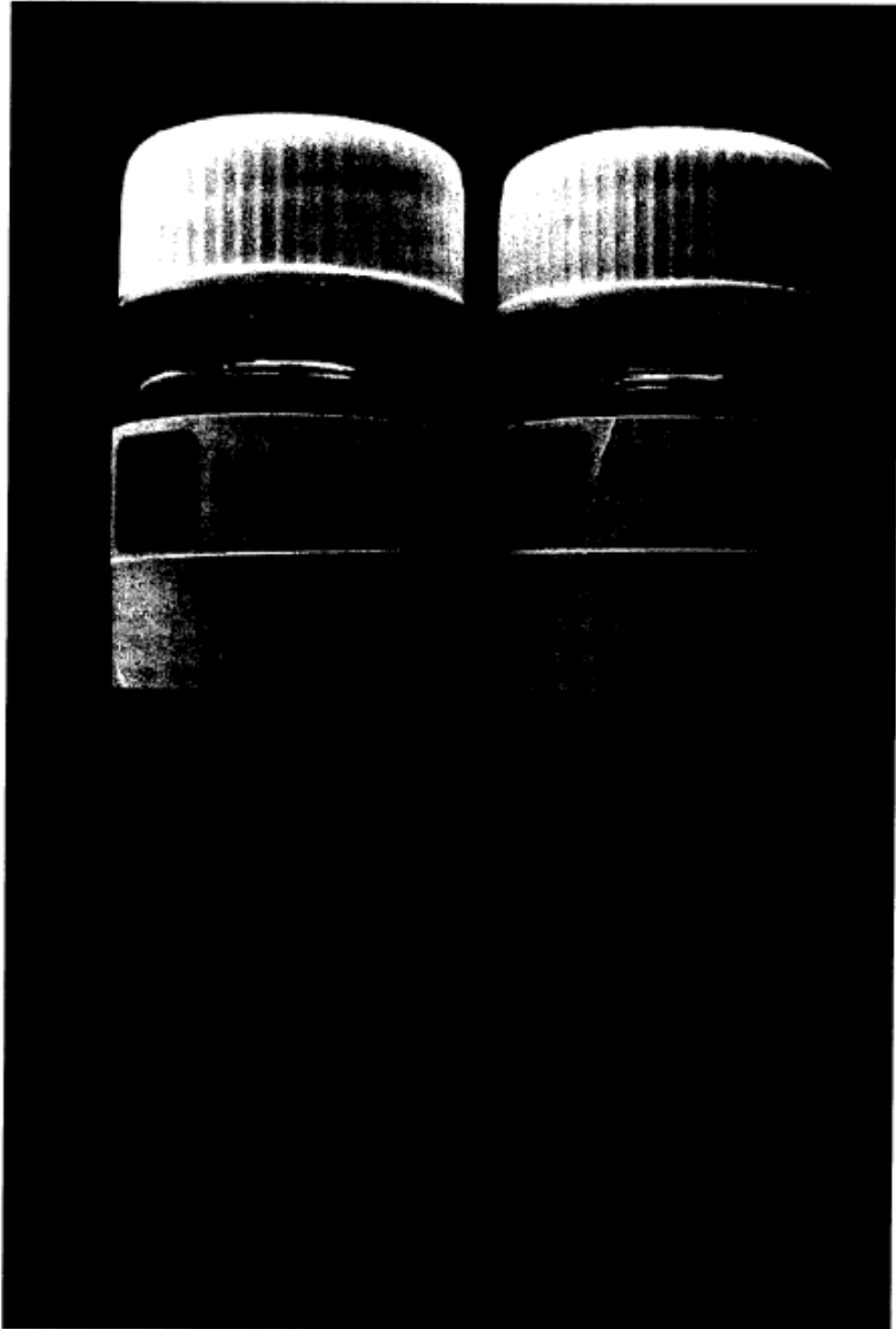


Figura 1

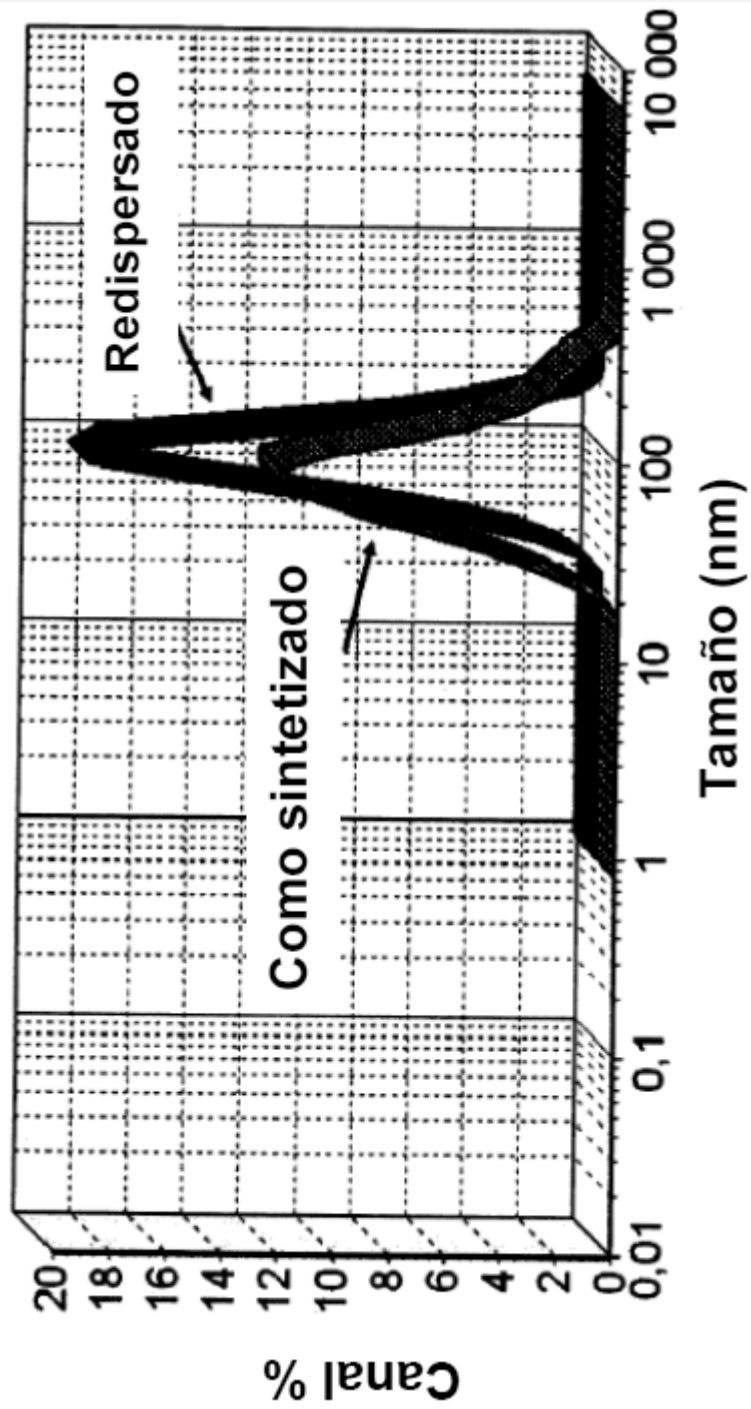


Figura 2

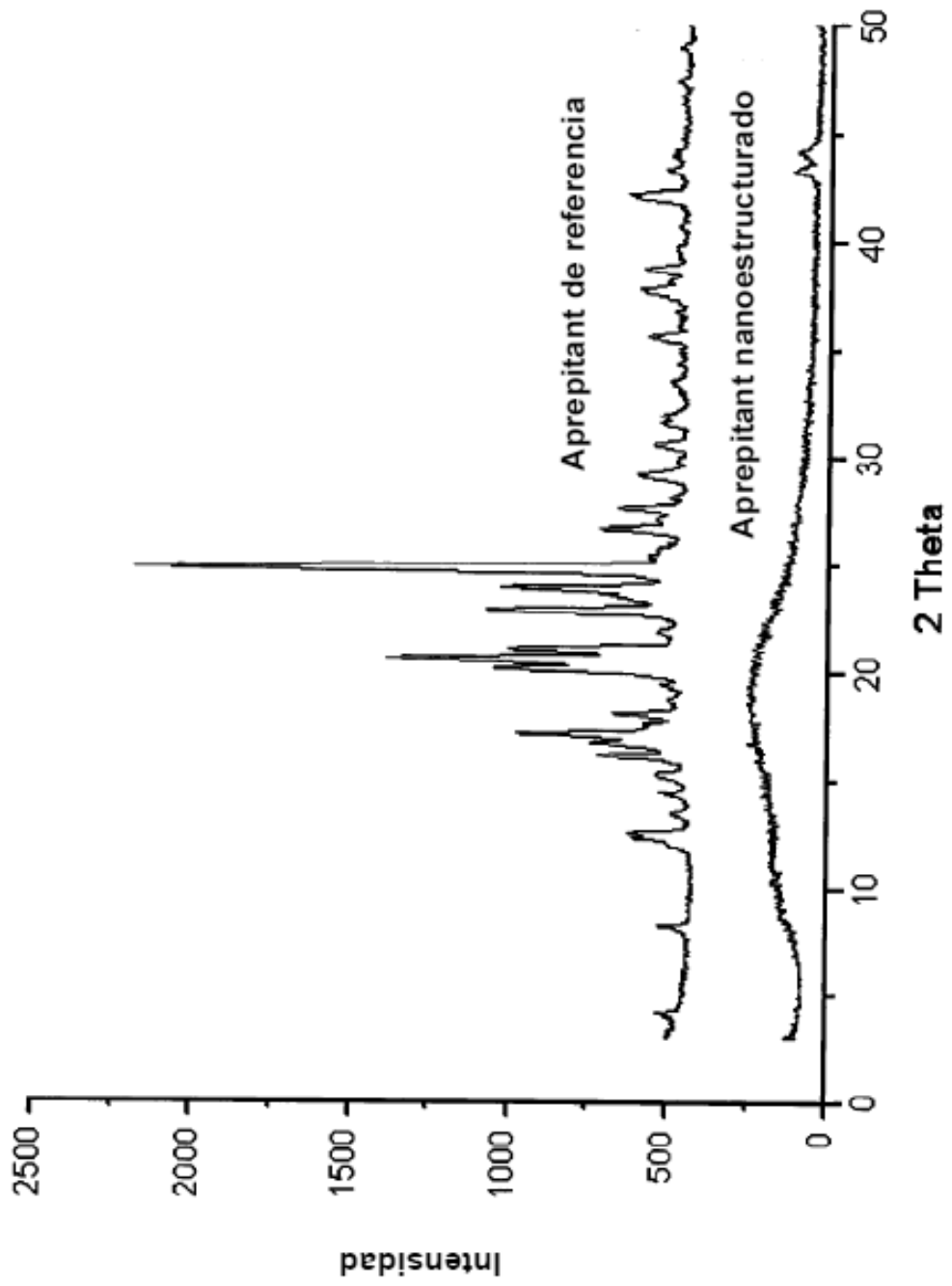


Figura 3

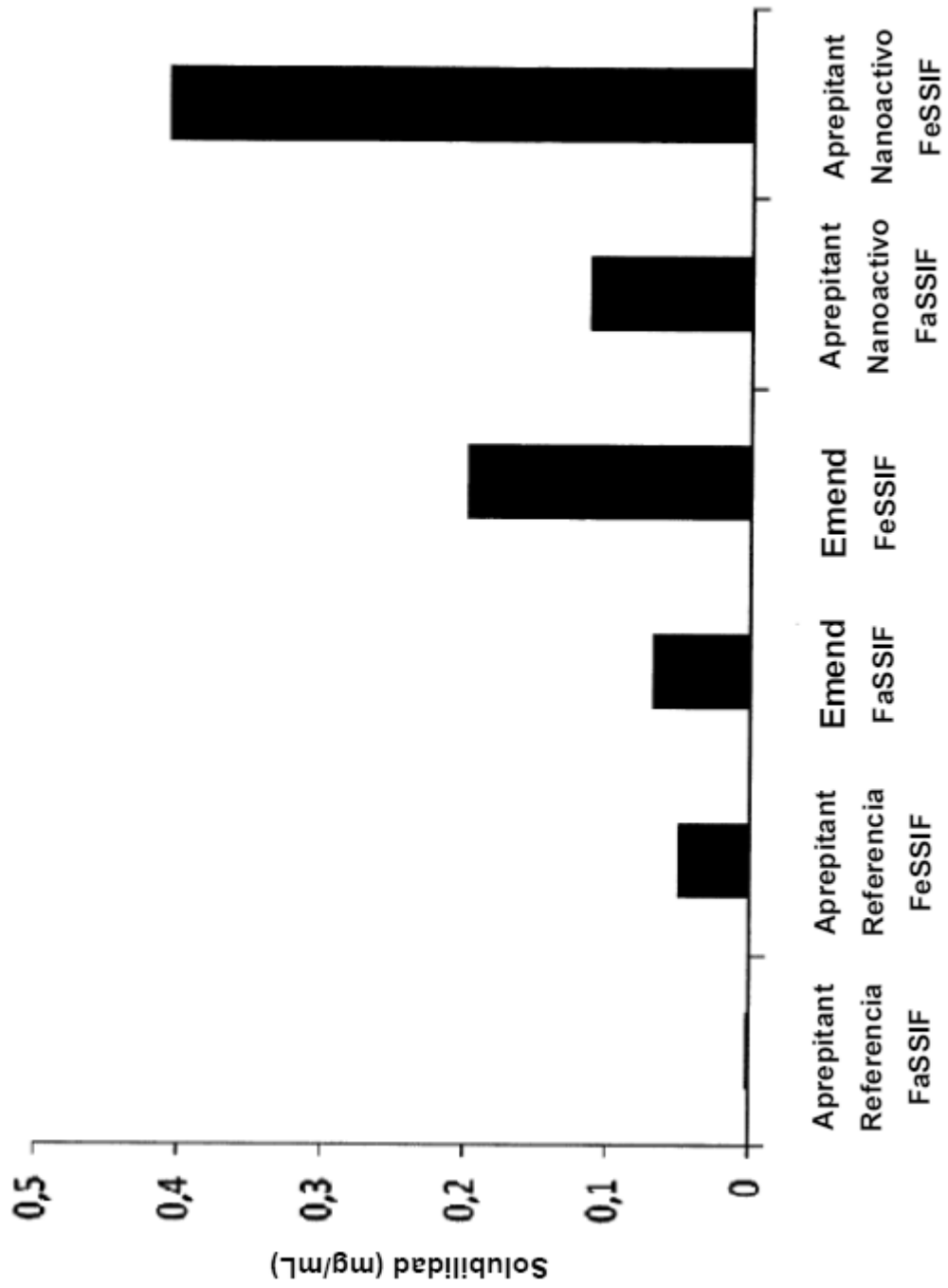


Figura 4

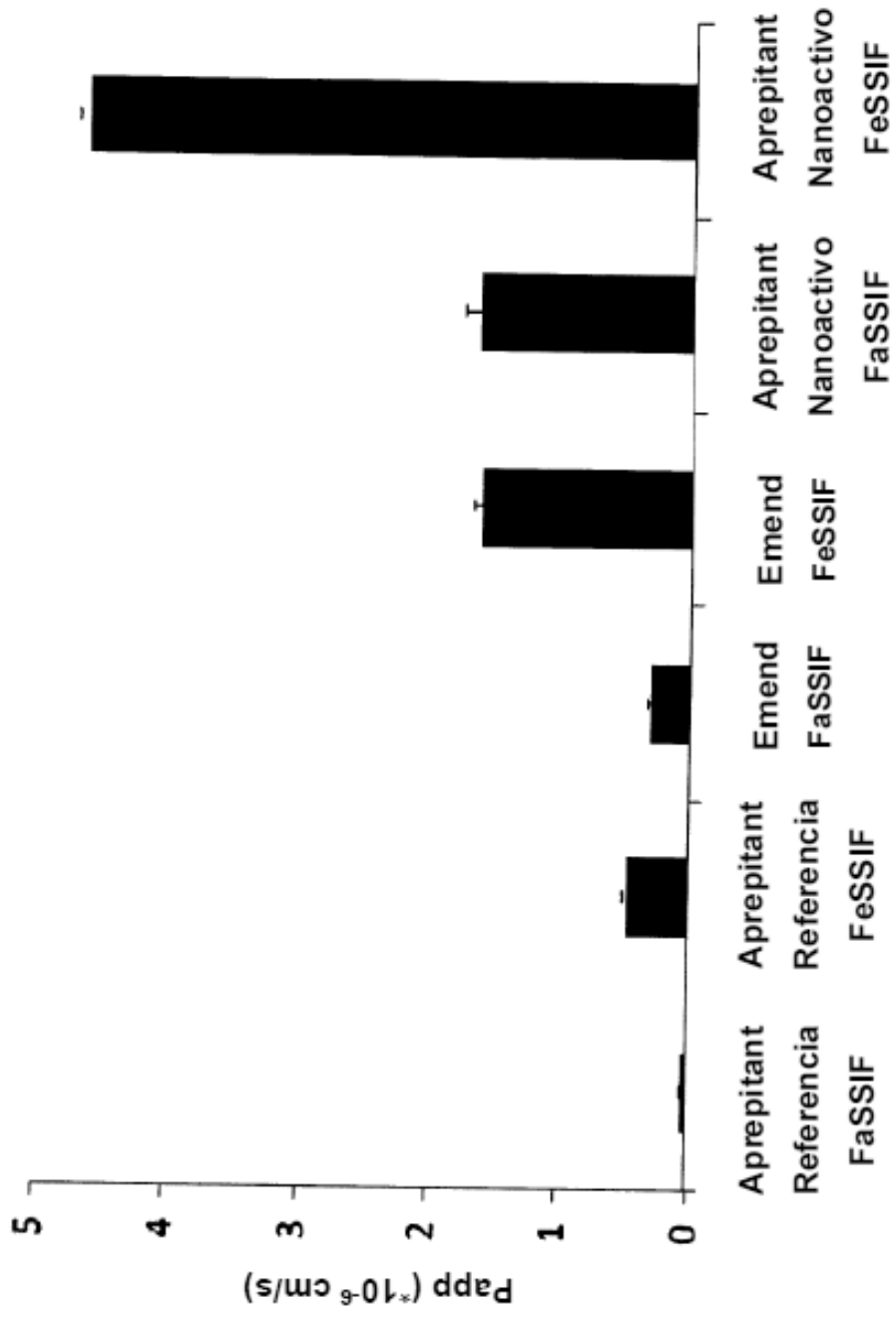


Figura 5