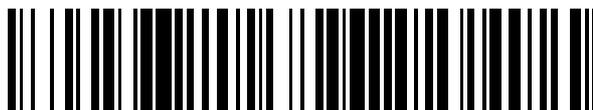


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 445**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.11.2011 PCT/FR2011/052622**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2012 WO12063005**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2011 E 11796739 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2637645**

54 Título: **Composición farmacéutica y forma galénica a base de dronedarona y su procedimiento de preparación**

30 Prioridad:

10.11.2010 FR 1059306

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

30.05.2018

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**ABRAMOVICI, BERNARD;
BEILLES, STÉPHANE;
GAUTIER, JEAN-CLAUDE y
CHAMBONNET, SANDRA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 670 445 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica y forma galénica a base de dronedarona y su procedimiento de preparación

5 La presente invención se refiere, de manera general, a una composición farmacéutica para administración oral, que contiene un principio activo con actividad antiarrítmica. Más precisamente, la invención se refiere a una composición farmacéutica semisólida o líquida destinada a utilizarse ventajosamente en forma galénica de tipo cápsula, comprendiendo dicha composición al menos un derivado de benzofurano, como principio activo, con actividad antiarrítmica y al menos un excipiente lipídico.

10 La presente invención se refiere también a un procedimiento de preparación de tal forma galénica a base de dicha composición farmacéutica y se refiere también a la aplicación terapéutica de tal composición o de tal forma galénica.

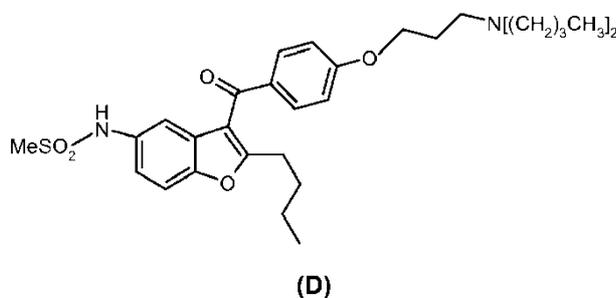
15 Por "derivado de benzofurano con actividad antiarrítmica" se designa, en el ámbito de la presente invención, un compuesto benzofuránico seleccionado entre los descritos en las patentes US 3248401, US 5223510 y EP 338746 así como en las solicitudes de patente WO 88/07996, WO 89/02892, WO 90/02743 y WO 94/29289.

20 En el conjunto de estos compuestos, se puede citar el 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-metilsulfonamidobenzofurano o dronedarona y sus sales farmacéuticamente aceptables, descritos en la patente EP1315709, así como el 2-n-butil-3-(3,5-diyodo-4-dietilaminoetoxi-benzoil)benzofurano o amiodarona y sus sales farmacéuticamente aceptables, descritos en la patente US 3248401.

25 El documento WO2005/048979 describe una composición farmacéutica de liberación modificada que comprende unos microcomprimidos que comprenden una sustancia activa, como la dronedarona, y recubierta de una capa de control que contiene un excipiente lipídico anfífilo de valor HLB 1-20 (por ejemplo los ésteres de ácido graso, el monoestearato de glicerilo; el monooleato de glicerol, o Geleol.

30 El documento WO0245693 describe una matriz que comprende una sustancia activa y diferentes excipientes lipídicos anfífilos de HLB 2-20.

35 Ventajosamente, el derivado de benzofurano con actividad antiarrítmica se selecciona entre la dronedarona o 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-metilsulfonamido-benzofurano de fórmula (D) en forma de base libre representada a continuación y sus derivados, tales como las sales farmacéuticamente aceptables descritas más adelante.



40 Por "sal farmacéuticamente aceptable" se entiende una sal que no es tóxica para el individuo al que se le administra cuando se administra a dosis estándar. Se podrán así denominar como sales farmacéuticamente aceptables la dronedarona, por ejemplo el clorhidrato de 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-metilsulfonamido-benzofurano, el fumarato de 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-metilsulfonamido-benzofurano y el oxalato de 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-metilsulfonamido-benzofurano.

45 Los compuestos antiarrítmicos utilizados en el ámbito de la invención, en particular la dronedarona y la amiodarona, en forma de base, o sus sales, en particular sus sales de clorhidrato, se caracterizan por una baja solubilidad en medio acuoso, lo que constituye un inconveniente principal para un suministro del principio activo por vía oral. Así, la solubilidad de estos compuestos antiarrítmicos es débil en medio gástrico simulado (3 mg/ml a pH = 1,5) y muy débil en medio intestinal simulado (1 µg/ml a pH = 6,5).

50 A título de ejemplo, la curva de solubilidad del clorhidrato de dronedarona a temperatura ambiente y en función del pH, revela una solubilidad máxima de aproximadamente 1 a 2 mg/ml alrededor de los pH de 3 a 5, pero muy débil a un pH del orden de 6 a 7 ya que no es más de 10 µg/ml a pH = 7. En cuanto al clorhidrato de amiodarona, su solubilidad es, a temperatura ambiente, de 0,3 a 0,9 mg/ml en el intervalo de pH de 3 a 4 y de algunos µg/ml a pH = 7. Así, es posible disolver 400 mg de clorhidrato de dronedarona en 200 ml de medio acuoso tamponado a pH = 4 (solución acuosa 0,1M en NaH₂PO₄). Por el contrario, en este medio diluido al 1/10 por una solución acuosa tamponada a pH = 7 (solución acuosa 0,1M en Na₂HPO₄), el clorhidrato de dronedarona precipitado (pH del medio

final = 6,7). Estas condiciones de solubilidad son parecidas a las registradas en el tracto gastro-intestinal, por lo tanto se puede suponer que el clorhidrato de dronedarona se someterá en el estómago a condiciones ácidas favorables a su solubilización, pero una vez que entre en el intestino, por el contrario, encontrará un medio de pH entre 6 y 7, es decir un medio no solubilizante, en el que corre el riesgo de precipitar.

Ahora bien, es principalmente a nivel intestinal donde tiene lugar la absorción del principio activo y ahora es bien sabido que una administración por vía oral necesita un mantenimiento en solución óptimo del principio activo a fin de esperar obtener una permeación suficiente durante el tracto gastrointestinal, y por lo tanto una exposición aceptable, para un efecto terapéutico significativo.

En vista del problema de solubilidad y de biodisponibilidad, se ha desarrollado una forma galénica actualmente comercializada que se presenta en forma de un comprimido recubierto con una película de 426 mg de clorhidrato de dronedarona que corresponde a 400 mg de dronedarona, vendido con el nombre comercial de Multaq® y cuya posología recomendada en el adulto es la toma de un comprimido dos veces por día, y esto imperativamente durante las comidas para asegurar una acción óptima de dicho principio activo.

En efecto, desde un punto de vista farmacocinético, después de su administración oral durante una comida, la dronedarona se absorbe bien (al menos un 70%). Sin embargo, debido a un metabolismo de primer paso pre-sistémico, la biodisponibilidad absoluta de este medicamento (tomado con alimentos) no es más que el 15%. El consumo concomitante de alimentos multiplica la biodisponibilidad del producto por un factor de 2 a 4 con respecto a la toma del medicamento sin toma de alimentos simultánea. Después de una administración oral durante una comida, las concentraciones plasmáticas máximas de dronedarona y de su principal metabolito activo circulante (metabolito N-debutilado) se alcanzan dentro de 3 a 6 horas. La farmacocinética de la dronedarona y de su metabolito N-debutilado se desvía moderadamente de la regla de la proporcionalidad a la dosis: una duplicación de la dosis conlleva un incremento de C_{max} y de AUC por un factor de aproximadamente 2,5 a 3,0.

Ahora bien, es por supuesto preferible para un paciente poder beneficiarse de un tratamiento terapéutico sin las restricciones de toma durante o fuera de las comidas, muy particularmente en el campo del tratamiento de los trastornos del ritmo cardíaco, en particular de las arritmias.

La elaboración de una composición farmacéutica para la administración por vía oral de un principio activo con actividad antiarrítmica, capaz de generar una biodisponibilidad aceptable, independientemente de la absorción o no de comida de manera concomitante, es decir una composición que implica un efecto de comida limitado para ser eficaz, sigue siendo por lo tanto de un interés esencial.

Se ha encontrado ahora de manera muy sorprendente e inesperada una nueva composición farmacéutica que permite una administración oral de al menos un principio activo antiarrítmico, ventajosamente el 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-metilsulfonamido-benzofurano o un derivado de éste tal como, por ejemplo, una de sus sales, sin los inconvenientes mencionados anteriormente. Esta composición, que comprende al menos un principio activo incluido en una matriz constituida por los otros ingredientes de dicha composición, en particular los otros excipientes, resulta suficientemente estable y presenta una solubilidad apropiada para perdurar en el tracto gastrointestinal hasta el sitio de absorción. Esta composición puede, además, tomarse en ayunas o con un tentempié ligero, incluso una comida de baja aportación de grasas y en una o varias tomas.

La presente invención según la reivindicación 1 tiene así por objeto una composición farmacéutica para la administración oral de un principio activo con actividad antiarrítmica, tal como, por ejemplo, el 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-metilsulfonamido-benzofurano (i) en forma de base, (ii) en forma de sal farmacéuticamente aceptable, caracterizada por que comprende además de dicho principio activo, al menos un excipiente lipídico anfífilo de valor HLB comprendido entre 5 y 18, y por que dicho excipiente lipídico se selecciona entre los polioxilglicéridos sustituidos semisólidos.

Dicha composición según la invención puede presentarse en una forma galénica de tipo cápsula o cápsula dura semisólida o líquida. En efecto, puede envasarse ventajosamente en una forma galénica de tipo cápsula, incluso más ventajosamente de tipo cápsula de cubierta dura.

En el ámbito de la presente invención, se entiende por:

➤ cápsula, una forma galénica de cubierta dura o blanda;

➤ cápsula dura, una cápsula de cubierta dura, que presenta dos partes: una parte denominada cuerpo y una parte denominada cabeza;

➤ biodisponibilidad, término utilizado para describir una propiedad farmacocinética de los medicamentos, a saber, la fracción de una dosis que alcanza la circulación sanguínea. Evalúa la cantidad de medicamento absorbida que alcanza la circulación sanguínea y la velocidad de absorción de dicho medicamento;

- 5 ➤ principio activo, cualquier sustancia que posee un efecto terapéutico, tal como, por ejemplo, un efecto antiarrítmico. En el ámbito de la invención, se trata en particular de cualquier derivado de benzofurano con actividad antiarrítmica, definido más adelante, en particular la dronedarona en forma de base, en forma de sales farmacéuticamente aceptables de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos. Dichas sales se pueden preparar con unos ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), también pertenecen a la invención.
- 10 ➤ excipiente, cualquier sustancia inactiva o inerte frente a un organismo vivo, a diferencia del principio activo y que facilita la preparación y la administración de un medicamento;
- 15 ➤ excipiente lipídico, cualquier excipiente conocido por el experto en la materia como disolvente lipídico, ventajosamente anfífilo, que presenta un valor HLB (término definido a continuación), que según la invención es inferior a 20 y superior a 1;
- 20 ➤ matriz, el conjunto de los ingredientes diferentes del o de los principios activos de la composición según la invención, en particular los excipientes;
- valor HLB, el valor balance hidrófilo-lipófilo, según la clasificación realizada por Griffin, bien conocida por el experto en la materia;
- 25 ➤ tensioactivo, un excipiente que, debido a sus propiedades anfífilas, facilita la humectación de los polvos, mejora la solubilidad/solubilización y/o ralentiza la reprecipitación;
- 30 ➤ co-disolvente, cualquier disolvente que mejora la viabilidad del procedimiento de fabricación de la composición según la invención, en base a parámetros claves de viscosidad y de punto de fusión de la matriz de dicha composición, así como la solubilización o la dispersión del principio activo en dicha matriz;
- 35 ➤ diluyente, un excipiente que sirve para obtener un volumen de composición suficiente para fabricar una forma galénica, por ejemplo una cápsula dura, del tamaño deseado y que posee las características físicas adaptadas a la técnica de fabricación seleccionada para la cápsula dura;
- desintegrante, un excipiente que permite la desintegración satisfactoria de la forma galénica y por lo tanto la desintegración del principio activo en el estómago, aumentando la friabilidad y disminuyendo la dureza de la forma galénica;
- 40 ➤ antiadherente, un excipiente destinado a impedir que las partículas se peguen entre sí y al material de fabricación en el momento de la fabricación de la forma galénica, por ejemplo en el momento del relleno de las cápsulas;
- 45 ➤ lubricante, un excipiente destinado a facilitar las etapas de fabricación de las formas galénicas, gracias a su papel deslizante, es decir que consiste en aumentar la fluidez de las partículas en las tuberías de las máquinas;
- plastificante, un excipiente destinado a permitir una liberación constante del principio activo de la forma galénica intercalándose entre las cadenas de polímeros y permitiendo que se deslicen los unos con respecto a los otros. Se selecciona en función de su solubilidad.
- Entre las composiciones según la invención, se puede citar un primer grupo de composiciones farmacéuticas que comprenden:
- 50 • del 1-60% en peso de al menos un principio activo conforme a la invención, ventajosamente entre el 1 y el 50%, aún más ventajosamente entre el 10 y el 45%, mejor aún entre el 20% y el 40%;
- 55 • del 40-99% en peso de al menos un excipiente lipídico conforme a la invención, ventajosamente entre el 45 y el 80%, aún más ventajosamente entre el 50% y el 60%,
- 60 • del 0-30% en peso de al menos un compuesto seleccionado entre los tensioactivos, los co-disolventes, los diluyentes, los desintegrantes, los lubricantes, las bases orgánicas o inorgánicas y los plastificantes, ventajosamente del 1 al 20%, mejor aún del 1 al 10%, expresándose los % en peso con respecto al peso total de dicha composición.

ES 2 670 445 T3

Entre las composiciones según la invención, se puede citar un segundo grupo de composiciones farmacéuticas que comprenden:

- 5 • del 1-60% en peso de al menos un principio activo conforme a la invención, ventajosamente entre el 1 y el 50%, más ventajosamente entre el 10 y el 45%, mejor aún entre el 20% y el 40%;
- del 37-99% en peso de al menos un excipiente lipídico conforme a la invención, ventajosamente entre el 45 y el 80%, aún más ventajosamente entre el 45% y el 55%;
- 10 • del 0-30% en peso de al menos un compuesto seleccionado entre los tensioactivos, los co-disolventes, los diluyentes, los desintegrantes, los lubricantes, las bases orgánicas o inorgánicas, y los plastificantes, ventajosamente del 1 al 20%, mejor aún del 1 al 10%;

expresándose los % en peso con respecto al peso total de dicha composición.

15 Entre las composiciones según la invención, se puede citar un tercer grupo de composiciones farmacéuticas que comprenden:

- 20 • del 1-60% en peso de al menos un principio activo conforme a la invención, ventajosamente entre el 1 y el 50%, aún más ventajosamente entre el 10 y el 45%, mejor aún entre el 20% y el 40%;
- del 40-99% en peso de al menos un excipiente lipídico conforme a la invención, ventajosamente entre el 45 y el 80%, aún más ventajosamente entre el 50% y el 60%;
- 25 • del 0-30% en peso de al menos un tensioactivo, ventajosamente entre el 1% y el 20%, aún más ventajosamente entre el 5% y el 15%, y
- del 0-29% en peso de al menos un co-disolvente, ventajosamente entre el 1 y el 20%, aún más ventajosamente entre el 2 y el 15%;

30 expresándose los % en peso con respecto al peso total de dicha composición. El total de las composiciones es del 100% en peso.

35 Entre las composiciones según la invención, se puede citar un cuarto grupo de composiciones farmacéuticas que comprenden:

- del 1-60% en peso de al menos un principio activo conforme a la invención, ventajosamente entre el 1 y el 50%, aún más ventajosamente entre el 10 y el 45%, mejor aún entre el 20% y el 40%;
- 40 • del 37-99% en peso de al menos un excipiente lipídico conforme a la invención, ventajosamente entre el 45 y el 80%, aún más ventajosamente entre el 50% y el 60%;
- del 0-30% en peso de al menos un tensioactivo, ventajosamente entre el 1% y el 20%, aún más ventajosamente entre el 5% y el 10%, y
- 45 • del 0-29% en peso de al menos un co-disolvente, ventajosamente entre el 1 y el 20%, aún más ventajosamente entre el 2 y el 15%;

50 expresándose los % en peso con respecto al peso total de dicha composición. El total de las composiciones es del 100% en peso.

Entre las composiciones según la invención, se puede citar un quinto grupo de composiciones farmacéuticas que comprenden:

- 55 • del 60-200% en peso de al menos un excipiente lipídico conforme a la invención, ventajosamente entre el 120 y el 180%, aún más ventajosamente el 180%
- del 0-30% en peso de al menos un tensioactivo, ventajosamente entre el 5% y el 30%, aún más ventajosamente entre el 10% y el 30%;
- 60 • del 0-30% en peso de al menos un co-disolvente, ventajosamente entre el 1 y el 20%;

expresándose los % en peso con respecto al peso total de principio activo.

65 Las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden al menos un principio activo con actividad

antiarrítmica y al menos un excipiente lipídico.

Entre los principios activos con actividad antiarrítmica conformes a la invención, se puede citar el 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-metilsulfonamidobenzofurano en forma de base o dronedarona y sus sales farmacéuticamente aceptables descritas en la patente EP1315709.

Como sales farmacéuticamente aceptables, se puede citar por ejemplo el clorhidrato de 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-metilsulfonamidobenzofurano, el fumarato de 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-metilsulfonamidobenzofurano y el oxalato de 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-metilsulfonamidobenzofurano.

Ventajosamente, la composición según la invención comprende 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-metilsulfonamidobenzofurano o el clorhidrato de 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-metilsulfonamidobenzofurano como principio activo.

Según una variante, la solubilización del principio activo en su forma base se puede obtener partiendo de sales farmacéuticamente aceptables de dronedarona, tales como se han mencionado anteriormente, y efectuando la reformación del principio activo en su forma base *in situ* por cambio de pH con una base orgánica o inorgánica.

Las composiciones según la invención que comprenden al menos una sal farmacéuticamente aceptable de dronedarona, y que comprenden además al menos una base orgánica o inorgánica, ventajosamente en cantidad estequiométrica molar con respecto al principio activo en forma de base, pertenecen a la presente invención.

A título indicativo, la naturaleza de la base que se puede utilizar en la composición puede ser orgánica, tal como por ejemplo la etanolamina, o mineral tal como por ejemplo la sosa o la potasa. Ventajosamente, se trata de la sosa.

El o los principio(s) activo(s) conforme(s) a la invención está o están presentes en la composición según la invención en una proporción que va del 1-60% en peso, ventajosamente entre el 1 y el 50 %, aún más ventajosamente entre el 10 y el 45%, mejor aún entre el 20% y el 40% en peso con respecto al peso total de la composición.

El excipiente lipídico es un excipiente lipídico anfífilo de valor HLB comprendido entre 1 y 20 y cuya temperatura de fusión es inferior a 50°C.

El excipiente lipídico es un excipiente lipídico anfífilo de valor HLB comprendido entre 2 y 20 y cuya temperatura de fusión es inferior a 50°C.

Se distinguen los excipientes anfífilos semi-sólidos a temperatura ambiente y los excipientes anfífilos líquidos a temperatura ambiente.

El excipiente lipídico conforme a la invención se puede seleccionar entre:

- los glicéridos sustituidos semi-sólidos,
- los glicéridos sustituidos líquidos,
- los polioxilglicéridos sustituidos semi-sólidos,
- los polioxilglicéridos sustituidos líquidos,

y sus mezclas.

Se puede citar, por ejemplo, un grupo en el que el excipiente lipídico se selecciona entre:

- como glicéridos sustituidos semi-sólidos conformes a la invención, los Gelucires comercializados por ejemplo bajo la marca Gelucire® 33/01, Gelucire® 39/01, Gelucire® 43/01 y Geleol®, Peceol™,
- como glicéridos sustituidos líquidos conformes a la invención, los comercializados por ejemplo bajo el nombre de Labrafac Lipophile® WL1349,
- como polioxilglicéridos sustituidos semi-sólidos conformes a la invención, los Gelucire comercializados por ejemplo bajo la marca Gelucire®44/14, Gelucire®50/13,
- como polioxilglicéridos sustituidos líquidos conformes a la invención, los comercializados por ejemplo bajo la marca Labrafil®M1944CS, Labrafil®M2125CS, Labrafil®M2130CS y Labrasol®,

Se puede citar, por ejemplo, otro grupo en el que el excipiente lipídico se selecciona entre unos polioxilglicéridos sustituidos semi-sólidos conformes a la invención, los Gelucire comercializados más particularmente el lauroil macroglicerido comercializado bajo la marca Gelucire®44/14.

5 Cuando el principio activo se presenta en forma de una sal, la composición puede presentarse en forma de una dispersión de dicho principio activo sólido en una matriz sólida a temperatura ambiente en el caso en el que se utiliza un excipiente lipídico o semi-sólido en cantidad suficiente, o en forma de una dispersión de sólido en un aceite a temperatura ambiente en el caso en el que se utiliza un excipiente lipídico líquido en cantidad suficiente, estando la solubilidad de dicho principio activo en la composición además en función del pH del medio en el que se encuentra la composición.

10 El excipiente lipídico, anfífilo semi-sólido a temperatura ambiente, de la composición según la invención, tiene la ventaja de permitir una dispersión sólida o una solubilización en caliente del principio activo en la matriz de dicha composición y de facilitar la solución del principio activo durante la disolución de la matriz en el medio acuoso gástrico y/o intestinal.

15 El excipiente lipídico, anfífilo, líquido a temperatura ambiente, de la composición según la invención, tiene la ventaja de facilitar la solución del principio activo en el medio acuoso gástrico y/o intestinal.

20 Ventajosamente, la composición según la invención comprende al menos un excipiente lipídico, anfífilo, que tiene un valor de HLB comprendido entre 5 y 18.

Los excipientes lipídicos, anfífilos, de valor HLB comprendido entre 5 y 18, conformes a la invención, se pueden seleccionar del grupo que comprende:

25 • los mono- y di-glicéridos de cadenas medias, tal como por ejemplo el Capmul MCM® (valor HLB entre 5,5 y 6), comercializado por la compañía Abitec,

30 • el monolaurato de propilenglicol, tal como por ejemplo el Lauroglycol® 90 (valor HLB igual a 5) y el Capmul PG12®, respectivamente comercializados por las compañías Gattefossé y Abitec,

• los caprilcaproil macrogol-8 glicéridos, tal como por ejemplo el Labrasol® (valor HLB igual a 14), comercializado por la compañía Gattefossé,

35 • los lauroil macroglicéridos, tal como por ejemplo el Gelucire® 44/14 (valor HLB igual a 14) y el Gelucire® 50/13 (valor HLB igual a 13), comercializados por la compañía Gattefossé,

40 • el monoéster de ácido caprílico de propilenglicol, tal como por ejemplo el Capmul® PG-8 (valor HLB igual a 6), comercializado por la compañía Abitec,

y las mezclas de estos.

45 Más particularmente, el excipiente lipídico, anfífilo, de valor HLB comprendido entre 5 y 18 se selecciona del grupo que comprende el Capmul MCM®, el Lauroglycol® 90, el Capmul PG12®, el Labrasol®, el Gelucire® 44/14, el Gelucire® 50/13, el Capmul® PG-8, y las mezclas de estos.

Según un modo de realización, los excipientes lipídicos conformes a la invención se seleccionan entre los excipientes lipídicos, anfífilos, que tienen un valor de HLB comprendido entre 12 y 18.

50 El o los excipientes lipídicos conformes a la invención está o están presentes en la composición según la invención en una proporción que va del 40-99% en peso, ventajosamente entre el 45 y el 80%, aún más ventajosamente entre el 50% y el 60% en peso con respecto al peso total de la composición.

55 El o los excipientes lipídicos conformes a la invención está o están presentes en la composición según la invención en una proporción que va del 37- 99% en peso, ventajosamente entre el 45 y el 80%, aún más ventajosamente entre el 50% y el 60% en peso con respecto al peso total de la composición.

60 El o los excipientes lipídicos conformes a la invención está o están presentes en la composición según la invención en una proporción que va del 100-200% en peso, ventajosamente entre el 110 y el 180%, aún más ventajosamente entre el 50% y el 60% en peso con respecto al peso total de principio activo.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden comprender además al menos un tensioactivo y/o al menos un co-disolvente.

65 El agente tensioactivo es ventajosamente hidrófilo y/o no iónico. Puede seleccionarse entre:

- 5
- unos copolímeros óxido de etileno/óxido de propileno, denominados a continuación poloxámeros, tales como el poloxámero 124 comercializado bajo la marca SYNPERONIC PE/L44; el poloxámero 188 comercializado bajo la marca PLURONIC F68 o SYNPERONIC PE/F68; el poloxámero 237 comercializado bajo la marca PLURONIC F87 o SYNPERONIC PE/F87; el poloxámero 338 comercializado bajo la marca SYNPERONIC PE/F108 o el poloxámero 407 comercializado bajo la marca PLURONIC F127, SYNPERONIC PE/F127 o LUTROL F127;
- 10
- unos aceites de ricino polietoxilados, tales como los comercializados bajo la marca CREMOPHOR RH40;
 - unos polisorbatos etoxilados, tales como los polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60 y polisorbato 80 comercializados respectivamente bajo las marcas TWEEN 20, TWEEN 40, TWEEN 60 y TWEEN 80; y
 - unos hidroxistearatos de polietileno, tales como el hidroxistearato de polietileno 660 comercializado bajo la marca SOLUTOL HS15.
- 15
- Más particularmente, el agente tensioactivo se puede seleccionar entre:
- 20
- * unos copolímeros óxido de etileno/óxido de propileno denominados a continuación poloxámeros, tales como el poloxámero 124 comercializado bajo la marca SYNPERONIC PE/L44; el poloxámero 188 comercializado bajo la marca PLURONIC F68 o SYNPERONIC PE/F68; o el poloxámero 407 comercializado bajo la marca PLURONIC F127, SYNPERONIC PE/F127 o LUTROL F127;
- 25
- unos aceites de ricino polietoxilados, tales como los comercializadas bajo la marca CREMOPHOR RH40;
 - unos polisorbatos etoxilados, tales como el polisorbato 60 comercializado bajo la marca TWEEN 60; y
 - unos hidroxistearatos de polietileno, tales como el hidroxistearato de polietileno 660 comercializado bajo la marca SOLUTOL HS15.
- 30
- Ventajosamente, el o los tensioactivos conformes a la invención se selecciona(n) entre los copolímeros óxido de etileno/óxido de propileno denominados poloxámeros, aún más ventajosamente se trata del poloxámero 407.
- 35
- Dicho tensioactivo puede estar presente en la composición según la invención a razón del 0% al 30% en peso con respecto al peso total de dicha composición, ventajosamente entre el 1% y el 20% en peso, aún más ventajosamente del 5% al 15% en peso de tensioactivo.
- 40
- Dicho tensioactivo puede estar presente en la composición según la invención a razón del 0-30% en peso de al menos un tensioactivo, ventajosamente entre el 5% y el 20%, aún más ventajosamente entre el 10% y el 20%, en peso con respecto al peso total de principio activo.
- 45
- El agente co-disolvente conforme a la invención se puede seleccionar entre los disolventes orgánicos alcohólicos o los derivados de glicol.
- Se puede citar como co-disolvente:
- 50
- los alcoholes tales como por ejemplo el etanol y el isopropanol;
 - el propilenglicol y sus derivados, eventualmente sustituidos, tales como los comercializados bajo la marca Labrafac® PG, Lauroglycol™ 90, Lauroglycol™FCC, Capryol™90, Capryol™PGMC.
- 55
- Dicho co-disolvente puede estar presente en la composición farmacéutica según la invención a razón del 0% al 29% en peso con respecto al peso total de dicha composición, ventajosamente entre el 1% y el 20% en peso, aún más ventajosamente del 2% al 15% en peso de co-disolvente.
- 60
- Dicho co-disolvente puede estar presente en la composición farmacéutica según la invención a razón del 0-30% en peso de al menos un co-disolvente, ventajosamente entre el 1 y el 20%, en peso con respecto al peso total de principio activo.
- Según un modo de realización, el co-disolvente es un derivado de glicol sustituido y/o tiene un contenido inferior al 29% en peso con respecto al peso total de dicha composición, ventajosamente el co-disolvente es el propilenglicol y/o tiene un contenido de aproximadamente un 20% en peso.
- 65
- Según un modo de realización, el co-disolvente es un derivado de glicol sustituido y/o tiene un contenido inferior al 30% en peso con respecto al peso total de principio activo, ventajosamente el co-disolvente es el propilenglicol y/o tiene un contenido de aproximadamente un 20% en peso con respecto al peso total de principio activo.

Según un modo de realización, la composición según la invención comprende:

- el clorhidrato de 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-metilsulfonamidobenzofurano o la 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-metilsulfonamidobenzofurano en forma de base, como principio activo,

y/o

- al menos un excipiente lipídico semi-sólido de HLB entre 1-20, ventajosamente entre 5-18, aún más ventajosamente entre 12-18, ventajosamente seleccionado entre los glicéridos sustituidos semi-sólidos y los polioxilglicéridos sustituidos semi-sólidos, ventajosamente se trata del Gelucire®44/14,

y/o

- al menos un tensioactivo, ventajosamente seleccionado entre los copolímeros óxido de etileno/óxido de propileno denominado poloxámero, aún más ventajosamente se trata del poloxámero 407,

- y eventualmente al menos un co-disolvente tal como se ha definido anteriormente.

Esta composición farmacéutica se presenta en una forma líquida o semisólida, es decir de consistencia pastosa, en función de la consistencia y de la naturaleza del o de los excipientes utilizados, entre otros un excipiente lipídico, a temperatura ambiente. Un excipiente lipídico o semisólido a temperatura ambiente dará lugar a la formación de una matriz semisólida y por lo tanto a una composición según la invención de consistencia pastosa, mientras que un excipiente lipídico líquido a temperatura ambiente dará lugar a la formación de una matriz líquida y por lo tanto a una composición según la invención de consistencia líquida.

Así, en el caso en el que el excipiente lipídico conforme a la invención se selecciona entre los excipientes lipídicos o semisólidos, la composición según la invención puede prepararse mediante la utilización de procedimientos conocidos de solubilización o de dispersión sólida en frío o en caliente en el excipiente lipídico que forma una matriz lipídica. La fabricación de la composición consiste, por ejemplo, en una solubilización o una dispersión del principio activo conforme a la invención y eventualmente de otros excipientes conformes a la invención, en dicho excipiente lipídico a una temperatura de aproximadamente 30°C a 60°C, tal como por ejemplo una temperatura de aproximadamente 44°C, seleccionándose dicha temperatura en función de la temperatura de fusión de dicho excipiente lipídico utilizado.

Según un modo de realización particularmente ventajoso, el procedimiento de fabricación de la composición según la invención consiste en solubilizar el principio activo, ventajosamente el 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-metilsulfonamidobenzofurano en forma de base, a aproximadamente 44°C en el excipiente lipídico, ventajosamente el laurilmacroglicéridos, tal como por ejemplo el Gelucire®44/14.

En el caso en el que el excipiente lipídico, conforme a la invención, se selecciona entre los excipientes lipídicos líquidos, la composición según la invención se puede preparar mediante la utilización de procedimientos conocidos de solubilización o de dispersión del principio activo en el excipiente lipídico que forma una matriz lipídica líquida a temperatura ambiente.

Los procedimientos de preparación de las composiciones farmacéuticas según la invención se llevan a cabo mediante las técnicas clásicas conocidas por el experto en la materia.

La composición farmacéutica líquida o semisólida según la invención, así obtenida, se podrá incorporar después en una cápsula dura, tal cual. La encapsulación se realiza según los procedimientos clásicos de encapsulación, teniendo en cuenta las limitaciones fisicoquímicas de dicha composición y de dicho procedimiento.

Dicha composición se puede transformar eventualmente en polvos, granulados o eventualmente susceptibles de incorporarse en cápsulas duras o utilizarse tal cual.

La invención tiene así como objetivo una forma galénica que comprende una composición farmacéutica según la invención.

Esta forma galénica se puede presentar en forma de cápsula que contiene la composición según la invención o eventualmente en forma de polvos, granulados que se pueden proporcionar en recipientes multidosis o en forma de dosis unitaria, tales como paquetes o bolsitas.

Las cápsulas son unas preparaciones sólidas constituidas por una cubierta dura o blanda, de forma y capacidad variables, que contienen generalmente una dosis unitaria de principio activo. La cubierta es a base de gelatina o de otras sustancias naturales o sintéticas, cuya consistencia se puede adaptar por adición, por ejemplo, de glicerol o de sorbitol. Otros excipientes, tales como unos agentes tensioactivos, opacificantes, conservantes antimicrobianos,

edulcorantes, colorantes y/o aromatizantes se pueden añadir también a la composición de las cubiertas de cápsulas.

Se pueden citar como cápsulas: las cápsulas duras, las cápsulas de cubierta blanda, las cápsulas gastrorresistentes y las cápsulas de liberación modificada.

5 Ventajosamente, la forma galénica según la invención es una cápsula dura.

10 El procedimiento de fabricación de cápsulas duras que comprenden un cuerpo y una tapa, consiste en (i) preparar la composición según la invención mediante la mezcla de los ingredientes tal como se ha definido anteriormente, después (ii) rellenar las partes tapa y/o cuerpos de la cápsula dura por distribución volumétrica según un procedimiento adecuado para los polvos (compreso-dosificador, un procedimiento de nivelación, un procedimiento de nivelación y empaquetado o apisonamiento alternos, un procedimiento de tornillo sin fin o un procedimiento de dosificación alveolar) o semisólidos (vertido del producto fundido o líquido), y finalmente cerrar las cápsulas duras por encajado de las partes que forman la tapa y el cuerpo de dicha cápsula dura.

15 En el caso de las cápsulas blandas, la preparación líquida se vierte al mismo tiempo que se forma la cápsula en las matrices según el procedimiento clásico de fabricación.

20 A título indicativo, pero no limitativo, la cantidad de principio activo puede variar de 50 a 500 mg por unidad de administración, tal como por ejemplo (i) una cápsula, ventajosamente una cápsula dura, o (ii) una bolsita de polvos, o granulados, y la cantidad de excipiente lipídico entre 0,5 y 100 mg. A título preferido, una forma galénica según la invención, por ejemplo una cápsula dura, puede comprender de 200 a 400 mg de principio activo.

25 La composición farmacéutica según la invención y la forma galénica que comprende tal composición tiene como objetivo limitar el efecto de comida después de la administración oral en humanos. El excipiente lipídico permite, por un lado, solubilizar el principio activo conforme a la invención y, por otro lado, preservarlo de los efectos negativos del pH a nivel del tracto intestinal, permitiendo así exonerarlo del efecto de comida de manera significativa. La presencia de un tensioactivo, tal como por ejemplo el poloxámero, en dicha composición, permite limitar la reprecipitación y aglomeración del principio activo durante el tracto gastrointestinal.

30 La figura 1 representa las curvas de disolución de cápsulas duras según la invención (cápsulas duras G1 a cápsulas duras G6), de una cápsula dura de referencia comparativa y de un comprimido al 10% de poloxámero comparativo, conteniendo todas estas formulaciones un principio activo conforme a la invención.

35 La figura 2 representa las curvas de disolución de cápsulas duras según la invención (cápsulas duras G4 a cápsulas duras G8), conteniendo todas estas formulaciones un principio activo conforme a la invención.

40 La figura 3 representa las curvas de disolución de cápsulas duras según la invención (Cápsulas duras G1, G3, G9), conteniendo todas estas formulaciones un principio activo conforme a la invención.

La figura 4 representa las curvas de disolución de cápsulas duras según la invención (Cápsulas duras G5, G10, G13), conteniendo todas estas formulaciones un principio activo conforme a la invención.

45 La figura 5 representa las curvas de disolución de cápsulas duras según la invención (Cápsulas duras G1, G9, G11, G12), conteniendo todas estas formulaciones un principio activo conforme a la invención.

La figura 6 representa las curvas de disolución de cápsulas duras según la invención (Cápsulas duras G1, G22, G24, G26, G28), conteniendo todas estas formulaciones un principio activo conforme a la invención.

50 La figura 7 representa las curvas de disolución de cápsulas duras según la invención (Cápsulas duras G5, G23, G25, G27, G29), conteniendo todas estas formulaciones un principio activo conforme a la invención.

55 Estas curvas expresan el % en peso de principio activo liberado en función del tiempo, expresado en minutos. La línea vertical en negrita a 60 min. materializa el momento en el que se añade una solución alcalina de NaOH al medio gástrico simulado a fin de simular un medio intestinal.

Ejemplos

60 La tabla A siguiente muestra la solubilidad del clorhidrato de dronedarona y de la forma base de dronedarona de los excipientes lipídicos según la invención.

Tabla A

Excipientes	HLB	Solubilidad (mg/ml)		Temp.
		hidrocloruro de Dronedarona	Dronedarona Base	
Ácido oleico	-	-	> 341,4	Ambiente

Excipientes	HLB	Solubilidad (mg/ml)		Temp.
		hidrocloruro de Dronedarona	Dronedarona Base	
Capmul PG8	5	10,04	517,1	Ambiente
Captex 355	-	0,0353	166,7	Ambiente
Crémophor RH 40	14	14,77	> 312,7	55°C
crodamol EO (oleato de etilo)	-		153,5	Ambiente
etanol	NA		> 500 *	Ambiente
gelucire 44/14	14		632,6	55°C
gelucire 43/01	1	0,0445	259,0	55°C
gelucire 33/01	1	0,0962	371,3	55°C
Aceite de almendra dulce	1	-	45,2	Ambiente
Aceite de soja	1	0,0231	60,7*/87,7	Ambiente
labrafac lipófilo	1	0,0251	128,7	Ambiente
labrafac PG	2	0,0416	183,6	Ambiente
labrafil M1944Cs	4	0,5041	208,5*/192,6	Ambiente
labrasol	14		>400*	Ambiente
labrasol ALF	14	4,84	401,3	Ambiente
lauroglicol 90	4	2,09	310,6	Ambiente
migliol 812N	1	0,0409	143,5*/141,6	Ambiente
PEG 400	NA	13,2*	273,1*/280,1	Ambiente
propilenglicol	NA	15,8*	18,2*	Ambiente

Co-disolventes

Se han fabricado unas composiciones según la invención, cuya composición se detalla en las **tablas 1, 3 y 4** siguientes.

- 5 Se han fabricado unas composiciones comparativas, no conformes a la invención, cuya composición se detalla en la **tabla 2** siguiente. Las cantidades de compuestos utilizados para fabricar dichas composiciones se expresan en mg en dichas tablas 1 y 2.

« - » significa ausencia de la composición.

10

« CS » significa en cantidad suficiente.

« Sal HCl » significa clorhidrato de dronedarona

15

« Base » significa forma base de la dronedarona.

« Pol. » significa « poloxámero ».

20

« Geluc. » significa « Gelucire ».

« Crém. RH40 significa « Crémophor RH40) »

Tabla 1

Ingredientes	EJ. 1 (mg)	EJ. 2 (mg)	EJ. 3 (mg)	EJ. 4 (mg)	EJ. 5 (mg)	EJ. 6 (mg)
Dronedarona en forma de clorhidrato	213,0	213,0	213,0	-	-	-
Dronedarona en forma de base	-	-	-	200,0	200,0	200,0
Lauroil macroglicéridos (gelucire 44/14)	357,0	343,7	237,0	343,7	357,0	237,0
Poloxámero 407	60,0	60,0	-	60,0	60,0	-
Hidróxido de sodio*	-	14,4	-	-	-	-
Agua destilada*	-	38,9	-	38,9	-	-
Propilenglicol	40,0		-	-	40,0	-
Peso total (mg)	670,0	670,0	450,0	642,6	657,0	437,0
Forma galénica cápsula dura	G1	G2	G3	G4	G5	G6

* corresponde a una solución acuosa al 27% de hidróxido de sodio

- 25 La composición centesimal de estas formulaciones G1 a G6 y de otras formulaciones según la invención se expresa en las tablas 3 y 4 siguientes.

Tabla 3

Composición centesimal con respecto a la fórmula total				
Cápsula dura	% principio activo (eq. base)	% de gelucire	% de tensioactivo (TA)	% de propilenglicol (co-disolvente)
G1	30 (sal HCl)	53 (Geluc. 44/14)	9 (Pol. 407)	6
G2	30 (sal HCl)	51 (Geluc. 44/14)	9 (Pol. 407)	0
G3	44 (sal HCl)	53 (Geluc. 44/14)	0	0
G4	31 (Base)	53 (Geluc. 44/14)	9 (Pol. 407)	0
G5	30 (Base)	54 (Geluc. 44/14)	9 (Pol. 407)	6
G6	46 (Base)	54 (Geluc. 44/14)	0	0
G7	63 (400mg base)	37 (Geluc. 44/14)	0	0
G8	36 (200mg base)	64 (Geluc. 44/14)	0	0
G9 (= G1 sin TA)	33 (sal HCl)	59 (Geluc. 44/14)	0	7
G10 (= G5 sin TA)	34 (Base)	60 (Geluc. 44/14)	0	7
G11 (= G1 con 5% TA)	32 (sal HCl)	58 (Geluc. 44/14)	2 (Pol. 407)	6
G12 (= G1 con 10% TA)	32 (sal HCl)	57 (Geluc. 44/14)	3 (Pol. 407)	6
G13 (= G5 con 10% TA)	32 (Base)	58 (Geluc. 44/14)	3 (Pol. 407)	6
G14	30 (sal HCl)	53 (Geluc. 33/01)	9	6
G15	30 (base)	54 (Geluc. 33/01)	9	6
G16	33 (sal HCl)	59 (Geluc. 33/01)	0	7
G17	34 (base)	60 (Geluc. 33/01)	0	7
G18	30 (sal HCl)	53 (Geluc. 43/01)	9	6
G19	30 (base)	54 (Geluc. 43/01)	9	6
G20	33 (sal HCl)	59 (Geluc. 43/01)	0	7
G21	34 (base)	60 (Geluc. 43/01)	0	7
G22	30 (sal HCl)	53 (Geluc. 44/14)	9 (Pol,188)	6
G23	30 (base)	54 (Geluc. 44/14)	9 (Pol,188)	6
G24	30 (sal HCl)	53 (Geluc. 44/14)	9 (Crém. RH40)	6
G25	30 (base)	54 (Geluc. 44/14)	9 (Crém. RH40)	6
G26	30 (sal HCl)	53 (Geluc. 44/14)	9 (pluronic L44)	6
G27	30 (base)	54 (Geluc. 44/14)	9 (pluronic L44)	6
G28	30 (sal HCl)	54 (Geluc. 44/14)	9 (tween 60)	6
G29	30 (base)	54 (Geluc. 44/14)	9 (tween 60)	6

Tabla 4

Composición centesimal con respecto al principio activo			
Cápsula dura	% de gelucire	% de tensioactivo	% de propilenglicol (co-disolvente)
G1	179 (Geluc. 44/14)	30 (Pol. 407)	20
G2	172 (Geluc. 44/14)	30 (Pol. 407)	0
G3	119 (Geluc. 44/14)	0	0
G4	172 (Geluc. 44/14)	30 (Pol. 407)	0
G5	179 (Geluc. 44/14)	30 (Pol. 407)	20
G6	119 (Geluc. 44/14)	0	0
G7	59 (Geluc. 44/14)	0	0
G8	179 (Geluc. 44/14)	0	0
G9 (= G1 sin TA)	179 (Geluc. 44/14)	0	20
G10 (= G5 sin TA)	179 (Geluc. 44/14)	0	20
G11 (= G1 con 5% TA)	179 (Geluc. 44/14)	5 (Pol. 407)	20
G12 (= G1 con 10% TA)	179 (Geluc. 44/14)	10 (Pol. 407)	20
G13 (= G5 con 10% TA)	179 (Geluc. 44/14)	10 (Pol. 407)	20
G14	179 (Geluc. 33/01)	30 (Pol. 407)	20
G15	179 (Geluc. 33/01)	30 (Pol. 407)	20
G16	179 (Geluc. 33/01)	0	20
G17	179 (Geluc. 33/01)	0	20
G18	179 (Geluc. 43/01)	30 (Pol. 407)	20
G19	179 (Geluc. 43/01)	30 (Pol. 407)	20
G20	179 (Geluc. 43/01)	0	20
G21	179 (Geluc. 43/01)	0	20
G22	179 (Geluc. 44/14)	30 (Pol. 188)	20
G23	179 (Geluc. 44/14)	30 (Pol. 188)	20
G24	179 (Geluc. 44/14)	30 (Crémophor RH40)	20
G25	179 (Geluc. 44/14)	30 (Crémophor RH40)	20
G26	179 (Geluc. 44/14)	30 (Pluronic L44)	20
G27	179 (Geluc. 44/14)	30 (Pluronic L44)	20
G28	179 (Geluc. 44/14)	30 (tween 60)	20
G29	179 (Geluc. 44/14)	30 (Tween 60)	20

- 5 Se han fabricado después unas cápsulas duras blancas opacas de tamaño 0 con la ayuda de las composiciones de los ejemplos siguientes y con la ayuda de la composición del comparativo 2, que permite obtener unas cápsulas duras G1-G29 según la invención y una cápsula dura no conforme a la invención, es decir la cápsula dura de referencia. La composición del comparativo 1, no conforme a la invención, sirvió para fabricar un comprimido no conforme a la invención.

Tabla 2

Ingredientes	Composición comparativa 1 (mg)	Composición comparativa 2 (mg)
Dronedaron a en forma de clorhidrato	426	213
Almidón pregelatinizado	60,0	86,2
lactosa EFC	CS	129,2
Talco	-	48,0
dióxido de silicona coloidal	2,4	1,2
Estearato de magnesio	6,0	2,4
Hipromelosa 6mPa.s	12,0	-
Crospovidona	30,0	-
Poloxámero40	40	-
Peso total (mg)	640	480
Forma galénica	Comprimido 10%	Cápsula dura de referencia

- 10 El material necesario para la fabricación de las composiciones y de las cápsulas duras, cuyos modos de realización se describen a continuación, es el siguiente: Agitador magnético, Vaso de precipitado, Balanza de precisión adaptada a la cantidad pesada, Tamiz 0,315 mm, Baño maría, Pipeta Gilson 1000 µl con pistón, encapsulador.

- 15 Además, el gelucire 44/14 utilizado para fabricar las composiciones se pone en horno a 55°C la noche anterior a la fabricación. La homogenización se realiza manualmente volcando el bote.

Fabricación de la cápsula dura G1:

- 20 Modo de realización:

ES 2 670 445 T3

- Pesar el gelucire® 44/14 previamente fundido en el vaso de precipitado que sirve para la fabricación,
- La dronedarona en forma de clorhidrato se tamiza sobre 0,315 mm de abertura de malla antes del pesaje,
- 5 - Fusión y mezcla del gelucire® 44/14 y del Poloxámero 407 bajo agitación lenta a una velocidad de agitación de 200 rpm durante un tiempo de aproximadamente 10 min a una temperatura de baño maría de 55°C-60°C,
- Adición del Propilenglicol a una velocidad del agitador de 200 rpm y a una temperatura de baño maría de 55°C-60°C,
- 10 - Adición progresiva y dispersión bajo agitación vigorosa del clorhidrato de dronedarona previamente tamizado a una velocidad durante la adición de 300-650 rpm. Después de la adición, se mezcla durante 30 min a una velocidad de mezcla de 500 rpm y a una temperatura de baño maría de 55°C-60°C,
- 15 - Rellenado con una pipeta automática de las cápsulas duras blancas opacas de tamaño 0. Las cápsulas duras se rellenan por pesajes unitarios. La velocidad de agitación durante la distribución es de 500 rpm y la temperatura del baño maría es de 55°C-60°C,
- Después del cierre, las cápsulas duras se disponen en posición vertical en el encapsulador para solidificación a temperatura ambiente.
- 20

Fabricación de la cápsula dura G2:

Modo de realización:

- 25 - Pesar el gelucire® 44/14 previamente fundido en el vaso de precipitado que sirve para la fabricación,
- La dronedarona en forma de clorhidrato se tamiza sobre 0,315 mm de abertura de malla antes del pesaje,
- 30 - Fusión y mezcla del gelucire® 44/14 y del Poloxámero 407 bajo agitación lenta a una velocidad del agitador de 200 rpm durante un tiempo de aproximadamente 10 min a una temperatura de baño maría de 55°C-60°C,
- Adición progresiva y dispersión bajo agitación vigorosa del clorhidrato de dronedarona previamente tamizado a una velocidad durante la adición de 300-650 rpm. Después de la adición, mezclar durante 10 min a una velocidad de mezcla de 500 rpm a una temperatura de baño maría de 55°C-60°C,
- 35 - Adición de la solución de hidróxido de sodio al 27% a una velocidad de agitación de 500 rpm. Mezclar después de la adición durante 30 min a una temperatura de baño maría de 55°C-60°C,
- 40 - Rellenado con una pipeta automática de las cápsulas duras blancas opacas de tamaño 0. Las cápsulas duras se rellenan por pesajes unitarios. La velocidad de agitación durante la distribución es de 500 rpm y la temperatura del baño maría es de 55°C-60°C,
- Después del cierre, las cápsulas duras se disponen en posición vertical en el encapsulador para solidificación a temperatura ambiente.
- 45

Fabricación de la cápsula dura G3:

Modo de realización:

- 50 - Pesar el gelucire® 44/14 previamente fundido en el vaso de precipitado que sirve para la fabricación,
- La dronedarona en forma de clorhidrato se tamiza sobre 0,315 mm de abertura de malla antes del pesaje,
- 55 - Adición progresiva y dispersión bajo agitación vigorosa del clorhidrato de Dronedarona previamente tamizado a una velocidad durante la adición de 300-650 rpm. Después de la adición, mezclar durante 30 min a una velocidad de mezcla de 350 rpm y a una temperatura de baño maría de 55°C-60°C,
- Rellenado con una pipeta automática de cápsulas duras blancas opacas de tamaño 0. Las cápsulas duras se rellenan por pesajes unitarios. La velocidad de agitación durante la distribución es de 500 rpm y la temperatura del baño maría de 55°C-60°C,
- 60 - Después del cierre, las cápsulas duras se disponen en posición vertical en el encapsulador para solidificación a temperatura ambiente.
- 65

Fabricación de la cápsula dura G4:

Modo de realización:

- 5 - Pesar el gelucire® 44/14 previamente fundido en el vaso de precipitado que sirve para la fabricación,
- La dronedarona se tamiza sobre 0,315 mm de abertura de malla antes del pesaje,
- 10 - Fusión y mezcla del gelucire® 44/14 y del Poloxámero 407 bajo agitación lenta a una velocidad de agitador de 200 rpm durante un tiempo de aproximadamente 10 min a una temperatura de baño maría de 55°C-60°C,
- Adición progresiva y solubilización bajo agitación vigorosa de la dronedarona en su forma base previamente tamizada a una velocidad durante la adición de 300-650 rpm. Después de la adición, mezclar durante 30 min a una velocidad de mezcla de 500 rpm y a una temperatura de baño maría de 55°C-60°C,
- 15 - Adición progresiva del agua bajo agitación a una velocidad del agitador de 500 rpm durante aproximadamente 10 min y a una temperatura de baño maría de 55°C-60°C,
- 20 - Rellenado con una pipeta automática de cápsulas duras blancas opacas de tamaño 0. Las cápsulas duras se rellenan por pesajes unitarios. La velocidad de agitación durante la distribución es de 500 rpm y la temperatura del baño maría de 55°C-60°C,
- Después del cierre, las cápsulas duras se disponen en posición vertical en el encapsulador para solidificación a temperatura ambiente.

25 **Fabricación de la cápsula dura G5:**

Modo de realización:

- 30 - Pesar el gelucire® 44/14 previamente fundido en el vaso de precipitado que sirve para la fabricación,
- La dronedarona se tamiza sobre 0,315 mm de abertura de malla antes del pesaje,
- 35 - Fusión y mezcla del gelucire® 44/14 y del Poloxámero 407 bajo agitación lenta a una velocidad de agitador de 200 rpm durante un tiempo de aproximadamente 10 min a una temperatura de baño maría de 55°C-60°C,
- Adición del Propilenglicol a una velocidad del agitador de 200 rpm y a una temperatura de baño maría de 55°C-60°C,
- 40 - Adición progresiva y solubilización bajo agitación vigorosa de la dronedarona en su forma base previamente tamizada a una velocidad durante la adición de 300-650 rpm. Después de la adición, mezclar durante 30 min a una velocidad de mezcla de 500 rpm y a una temperatura de baño maría de 55°C-60°C,
- 45 - Rellenado con una pipeta automática de cápsulas duras blancas opacas de tamaño 0. Las cápsulas duras se rellenan por pesajes unitarios. La velocidad de agitación durante la distribución es de 500 rpm y la temperatura del baño maría de 55°C-60°C,
- Después del cierre, las cápsulas duras se disponen en posición vertical en el encapsulador para solidificación a temperatura ambiente.

50 **Fabricación de la cápsula dura G6:**

Modo de realización:

- 55 - Pesar el gelucire® 44/14 previamente fundido en el vaso de precipitado que sirve para la fabricación,
- La dronedarona se tamiza sobre 0,315 mm de abertura de malla antes del pesaje,
- 60 - Fusión y mezcla del gelucire® 44/14 bajo agitación lenta a una velocidad de agitador de 200 rpm durante un tiempo de aproximadamente 10 min a una temperatura de baño maría de 55°C-60°C,
- Adición progresiva y solubilización bajo agitación vigorosa de la dronedarona en su forma base previamente tamizada a una velocidad durante la adición de 300-650 rpm. Después de la adición, mezclar durante 30 min a una velocidad de mezcla de 500 rpm y a una temperatura de baño maría de 55°C-60°C,

- Rellenado con una pipeta automática de cápsulas duras blancas opacas de tamaño 0. Las cápsulas duras se rellenan por pesajes unitarios. La velocidad de agitación durante la distribución es de 500 rpm y la temperatura del baño maría de 55°C-60°C,

- 5 - Después del cierre, las cápsulas duras se disponen en posición vertical en el encapsulador para solidificación a temperatura ambiente.

10 La fabricación de la cápsula dura de referencia se lleva a cabo según el mismo protocolo que el de la cápsula dura G6 con las proporciones y los ingredientes tales como se indican en las tablas 1 y 2 anteriores. El comprimido constituido por la composición comparativa 1 tal como se indica en la tabla 2 se fabrica según las técnicas habituales de fabricación de tales formas galénicas.

15 La fabricación de las cápsulas duras G7 a G29 se lleva a cabo según el mismo protocolo que el de la cápsula dura G6 con las proporciones y los ingredientes tales como se indican en las tablas 3 y 4 anteriores.

EVALUACIÓN DE LA SOLUBILIZACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO DE LA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA EN MEDIO ACUOSO DURANTE SU PASO POR EL TRACTO GASTROINTESTINAL

20 A fin de reproducir el efecto del pH sobre el principio activo y en particular sobre su disolución durante su paso en el tracto gastrointestinal, se ha mimetizado un medio gastrointestinal reproduciendo el pH del estómago y después el pH del intestino mediante un salto de pH. Se ha llevado a cabo un estudio de la cinética de disolución utilizando un ensayo simple de disolución *in vitro* con salto de pH.

25 000Principio:

El principio consiste en determinar la solubilización del principio activo formulado estudiando su cinética de disolución a 37°C, en primer lugar en medio gástrico simulado a pH 4, después en medio intestinal simulado a pH 6,5, a un intervalo de tiempo compatible con el tracto gastrointestinal.

30 • **000Material y método**

35 *000Material:* balanza de precisión (Mettler AE200 o AT261), pH-metro (Knick o Schott Geräte o Inolab), ensayo de disolución termostatzado 6 o 7 recipientes (Sotax AT6 o AT7), filtro 5 µm (PALL versapore 25 mm) con jeringa (Térumo), espectrofotómetro UV (Gilford Response II o Perkin Elmer) o HPLC (Merck o Agilent).

Medio de disolución: Los medios fisiológicos simulados representativos del tracto gastrointestinal se obtienen a partir de fluidos gástricos e intestinales simulados recomendados por USP, pero utilizados sin pepsina ni pancreatina.

40 • **fluido gástrico simulado - USP (sin pepsina):**

- 45 - 2 g de cloruro de sodio para 900 ml de agua destilada,
 - pH ajustado a 1,2 con ácido clorhídrico concentrado (37%),
 - CSP 1000 ml con agua destilada.

50 • **fluido intestinal simulado - USP (sin pancreatina):**

- 6,8 g de potasio dihidrogenofosfato para 900 ml de agua destilada,
 - pH ajustado a 7,5 con hidróxido de sodio concentrado (10 M),
 - CSP 1000 ml con agua destilada.

55 El medio gástrico simulado a pH 4 se obtiene así por la mezcla en proporciones diferentes de los dos fluidos simulados y bajo el control de un electrodo de pH.

60 El medio de disolución de tipo intestinal se ajusta a pH 6,5 con algunas gotas de sosa concentrada (10M) para simular el paso del principio activo en el principio del intestino, sin conllevar dilución.

Método:

- 65 • **Calibrado:** Se preparan unas soluciones calibradas de principio activo en un medio disolvente, preferiblemente en la fase móvil o etanol o metanol, después se analizan a la longitud de onda característica del principio activo. Se determina entonces una recta de calibración representativa de las concentraciones en función de las densidades ópticas (determinación de espectrofotometría UV) o áreas sub-pico (determinación HPLC). La ecuación de la recta

obtenida permite determinar la concentración de principio activo solubilizado a partir de la medición de la densidad óptica o del área sub-pico.

• **000Cinéticas de solubilización:** La concentración utilizada corresponde a la dosis en 250 ml (es decir 4 cápsulas duras en un recipiente de 500 ml). Las cinéticas de solubilización se estudian en primer lugar en medio gástrico simulado a pH 4 en ensayos de disolución en recipientes termostatizados a 37°C, bajo agitación por paletas a 75 rpm, durante 1 hora con unas extracciones en los tiempos 5, 15, 30, 45 y 60 minutos, después en medio intestinal con un aumento del pH a 6,5 mediante la adición de un pequeño volumen de sosa concentrada (por ejemplo: 0,400 ml para 500 ml de medio pH 4), bajo el control de un electrodo de pH. La cinética se continúa hasta 3 horas con unas extracciones en los tiempos 75, 90, 120 y 180 minutos y cada extracción se filtra sobre 5 µm y después se analiza.

Análisis: Se pueden utilizar dos métodos de análisis según la sensibilidad requerida y la forma galénica estudiada: espectrofotometría UV (para principio activo solo) o HPLC (para principio activo solo o formulado).

La concentración a un tiempo t se determina con la ayuda de la calibración establecida previamente. Durante un análisis UV por espectrofotometría, el espectro de absorción completo se controla al menos al final de la cinética. Asimismo, el pH del medio se controla al final de la cinética.

000Resultados:

La cinética de solubilización del principio activo (expresada en porcentaje de producto liberado) en función del tiempo, se traza en primer lugar a pH 4 (simulación del medio gástrico), después a pH 6,5 (simulación del medio intestinal) en continuidad sobre una misma curva representada en la **Figura 1**. La cinética de solubilización se midió en las mismas condiciones para las cápsulas duras G1-G7 y para la cápsula dura de referencia, cuyas composiciones se han definido anteriormente.

El comprimido presenta una mejora significativa pero sensible del % de principio activo liberado con respecto a la cápsula dura de referencia, pero sólo en condiciones de pH intestinal simulado.

La cápsula dura G3 que contiene clorhidrato de dronedarona en una matriz de excipiente lipídico en ausencia de tensioactivo presenta una mejora significativa del % de principio activo liberado con respecto a la cápsula dura de referencia o al comprimido con, además, una mejor liberación en las condiciones de pH gástrico simulado.

La cápsula dura G1 que contiene clorhidrato de dronedarona en una matriz de excipiente lipídico en presencia de tensioactivo presenta una mejora del % de principio activo liberado muy significativa con respecto a la cápsula dura G3 y con respecto a la cápsula dura de referencia y el comprimido.

La cápsula dura G2 que contiene dronedarona base formada *in situ* en la matriz de excipiente lipídico a partir del clorhidrato de dronedarona presenta una mejora muy significativa del % de principio activo liberado con respecto a la cápsula dura de referencia, al comprimido y a la cápsula dura G3.

Las cápsulas duras G4 y G5 que contienen dronedarona en forma de base libre en una matriz de excipiente lipídico presentan también una mejora muy significativa del % de principio activo liberado con respecto a la cápsula de referencia, al comprimido y a la cápsula dura G3 con, además, un comportamiento durante la disolución equivalente al de la cápsula dura G2.

Se constata, a la vista de las curvas representadas en la **figura 1**, el efecto beneficioso de la presencia del excipiente lipídico en las formulaciones que contienen la dronedarona en forma de base o de clorhidrato con respecto a la cápsula dura de referencia y al comprimido que no la contiene.

Por otro lado, se constata una mejora muy clara del % del principio activo liberado para las cápsulas duras que comprenden además un tensioactivo en su composición con respecto a las cápsulas duras que no lo contienen (curva de G1 frente a curva de G3 y curva de G5 frente a curva de G6).

Además, en el caso de formulaciones que contienen dronedarona en su forma base en la matriz, el perfil de % de principio activo liberado es rápido a partir de los primeros instantes en las condiciones de pH gástrico simulado, a diferencia de la formulación que contiene el clorhidrato de dronedarona, cuya liberación se observa, en el mejor de los casos, a pH intestinal.

Impacto del porcentaje de Gelucire 44/14 sobre la forma base de dronedarona

Se constata, a la vista de las curvas presentadas en la figura 2, el efecto positivo del aumento del porcentaje de gelucire.

Impacto del porcentaje de Gelucire 44/14 sobre el clorhidrato de dronedarona

Se constata, a la vista de las curvas presentadas en la figura 3, el efecto positivo del aumento del porcentaje de gelucire.

5 *Impacto del porcentaje de tensioactivo sobre la forma base de dronedarona*

Se constata, a la vista de las curvas presentadas en la figura 4, que el porcentaje de tensioactivo en una composición según la invención no tiene impacto sobre la liberación del principio activo.

10 *Impacto del porcentaje de tensioactivo sobre la sal de clorhidrato de dronedarona*

Se constata, a la vista de las curvas presentadas en la figura 5, que el porcentaje de tensioactivo en una composición según la invención tiene un efecto beneficioso sobre la liberación del principio activo con un porcentaje óptimo entre el 10 y el 30%.

15 *Influencia de la naturaleza del tensioactivo en la forma base de dronedarona y en el clorhidrato de dronedarona*

Tensioactivo	HLB	% de HCl de dronedarona a 180 min	% Dronedarona en forma base a 180 min
Pluronic L44	12	49,1	76,38
Chrem RH40	14	59,01	85,3
Tween 60	15	58,32	81,12
Polox 407	22	90,49	72,89
Polox 188	29	69,82	71,32

20 Se constata, a la vista de las curvas presentadas en la figura 6, que las cinéticas de liberación de la forma base son equivalentes, sea cual sea el tensioactivo no iónico utilizado.

Se constata, a la vista de las curvas presentadas en la figura 7 que las cinéticas de liberación del clorhidrato de dronedarona presentan mejores perfiles para HLB entre 15 y 25 y más particularmente alrededor de 22.

25 **Evaluación de la biodisponibilidad**

La biodisponibilidad se refiere a la cuantificación de la absorción del medicamento. Está relacionada con la fracción de la dosis de medicamento administrado que alcanza la circulación general y a la velocidad a la que la alcanza. La biodisponibilidad para una toma oral depende de la absorción digestiva y del metabolismo pre-sistémico en el intestino y el hígado, entre otros.

35 *Protocolo:* 12 sujetos jóvenes y con buena salud reciben, o bien en ayunas o bien durante una comida rica en grasas, una única dosis de 400 mg BID de dronedarona absorbiendo las cápsulas duras G1, G2 o G3, de composiciones definidas anteriormente. Se recogen regularmente muestras de sangre durante 48h y el plasma recogido se ensaya con métodos LC-UV a fin de determinar, en función del tiempo, la concentración de dronedarona en el plasma.

40 El C_{max}, T_{max} y AUC se miden sobre las curvas así obtenidas. Los resultados obtenidos se agrupan en las tablas 4 y 5 siguientes.

C_{max} corresponde al pico de concentración plasmática de dronedarona.

T_{max} corresponde al tiempo que permite obtener el C_{max}.

45 **AUC** corresponde al área debajo de la curva o integral de concentración plasmática en función del tiempo t.

Tabla 5

Parámetros	Cápsula dura G1 / cápsula dura referencia	Cápsula dura G2 / cápsula dura referencia	Cápsula dura G3 / cápsula dura referencia
En ayunas			
C _{max} *	4,57	8,22	2,57
AUC **	8,41	16,5	3,92
Con comida			
C _{max} ***	1,51	1,57	1,20
AUC****	1,45	1,47	1,22

* **C_{max} (en ayunas)** corresponde a la relación entre el C_{max} medido para una Cápsula dura según la invención absorbida por un paciente en ayunas y el C_{max} medido para una Cápsula dura de referencia, absorbida por este mismo paciente en ayunas.

50

** **AUC (en ayunas)** corresponde a la relación entre la AUC medida para una Cápsula dura según la invención absorbida por un paciente en ayunas y la AUC medida para una Cápsula dura de referencia, absorbida por este mismo paciente en ayunas.

5 *** **Cmax (con comida)** corresponde a la relación entre el Cmax medido para una Cápsula dura según la invención absorbida por un paciente durante una comida y el Cmax medido para una Cápsula dura de referencia, absorbida por este mismo paciente durante una comida.

**** **AUC (con comida)** corresponde a la relación entre la AUC medida para una Cápsula dura según la invención absorbida por un paciente durante una comida y la AUC medida para una Cápsula dura de referencia, absorbida por este mismo paciente durante una comida.

10

Tabla 6

Parámetros	Cápsula dura de referencia (Con comida / en ayunas)	Cápsula dura G1 (Con comida / en ayunas)	Cápsula dura G2 (Con comida / en ayunas)	Cápsula dura G3 (Con comida / en ayunas)
C _{max} [▫]	6,60	2,18	1,26	3,08
Efecto comida ^{▫▫}	16,5	2,83	1,46	5,12

▫ **Cmax** corresponde a la relación entre el Cmax medido para una Cápsula dura dada absorbida por un paciente durante la comida y el Cmax medido para una misma Cápsula dura dada absorbida por un paciente en ayunas.

▫▫ **Efecto comida** corresponde a la relación entre la AUC medida para una Cápsula dura dada absorbida por un paciente durante la comida y la AUC medida para una misma Cápsula dura dada absorbida por un paciente en ayunas.

15

Resultados:

20

Los resultados indican que, en condición de ayunas, la biodisponibilidad de las cápsulas duras G1, G2 y G3 según la invención, aumenta de manera significativa comparada con la cápsula dura de referencia, siendo la cápsula dura G2 la más eficaz.

25

Se constata además que el efecto comida disminuye de manera significativa para las cápsulas duras según la invención con respecto a la cápsula dura de referencia, siendo la cápsula dura G2 la que presenta el efecto comida más bajo, del orden de 1,46.

Evaluación de la biodisponibilidad

30

Protocolo

Tratamiento y administración

35

La dosis utilizada es de 60 mg/animal, sea cual sea el periodo/condición que corresponde a 6 mg/kg, (asumiendo un peso de 10 kg para un perro) y a la dosis de 400 mg dada en los humanos (es decir aproximadamente 6 mg/kg para un peso humano de 70 kg).

Las condiciones de administración son las siguientes:

40

- periodo en ayunas: los animales no comen durante la noche anterior al análisis. El agua, así como el alimento de rutina (SSNIFFhdH), se dan respectivamente una hora y 4 horas después de la administración.

45

- periodo alimentado: los animales reciben 50 g de un régimen rico en grasa (SSNIFFEF Dog FDA Model high fat), 10 minutos antes del análisis (este régimen tiene un valor energético de 100 kcal y está compuesto de un 15% de proteínas, un 25% de carbohidratos y del 50-60% de grasa). El agua y el alimento de rutina para perros (SSNIFFhdH) se dan después respectivamente una hora y 4 horas después de la administración.

50

0,5 horas antes del análisis se lleva a cabo un pretratamiento con pentagastrina. La pentagastrina (6 µg/kg, 0,25 ml/kg) se administra de forma intramuscular y permite mantener el pH gástrico del animal entre 2-3, imitando así las condiciones humanas.

55

El análisis con la cápsula dura se continúa con 30 ml de agua por alimentación forzada, lo que corresponde aproximadamente a un volumen de 240 ml dado a un sujeto humano durante un ensayo clínico.

Los tratamientos son:

55

Tratamiento 1: 60 mg de hidrocloreto de Dronedaron en cápsula en condiciones de ayunas, vía oral (cápsula de referencia) (ref. 2)

Tratamiento 2: 60 mg de clorhidrato de Dronedarona en cápsula con gelucire y poloxámero 407, en condiciones de ayunas, vía oral (=G1).

5 Tratamiento 3: 60 mg de Dronedarona forma base reconstituida *in situ* a partir de clorhidrato de Dronedarona en cápsula con gelucire y poloxámero 407, en condiciones de ayunas, vía oral (=G2).

Tratamiento 4: 60 mg de Dronedarona forma base en cápsula con gelucire y poloxámero 407, en condiciones de ayunas, vía oral (= G5).

10 Tratamiento 5: 60 mg de Dronedarona forma base en cápsula con gelucire y poloxámero 407, en condiciones de alimentación, vía oral (= G5).

Tratamiento 6: 60 mg de Dronedarona forma base en cápsula con gelucire y sin poloxámero 407, en condiciones de ayunas, vía oral (=G8).

15 Tratamiento 7: 60 mg de Dronedarona forma base en cápsula con gelucire y sin poloxámero 407, en condiciones de alimentación, vía oral (=G8).

20 Extracciones y análisis

Las muestras de sangre se extraen en tubos de plástico que contienen heparina de litio como anticoagulante, en los tiempos de extracciones siguientes: antes del tratamiento y 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 24 horas después de la administración de cada tratamiento.

25 La concentración plasmática de dronedarona se determina utilizando un método de análisis explorador por cromatografía líquida acoplada con un espectrómetro de masa (LC-MS/MS). El límite bajo de detección con este método para los compuestos ensayados es de 0,5 ng/ml.

30 Expresión de los resultados

Los parámetros farmacocinéticos se calculan a partir de las concentraciones individuales por un análisis no compartimental utilizando el programa WinNonLin 5.2.1 (pharsight, USA) y utilizando los tiempos de extracción teóricos (con la condición de que los tiempos reales de extracción no difieran en más del 15% de los tiempos teóricos).

35 Los parámetros farmacocinéticos siguientes se midieron para cada tratamiento:

- C_{max} (ng/ml): corresponde a la concentración plasmática máxima observada,

40 - t_{max} (h): corresponde al tiempo observado que permite obtener la concentración máxima,

- AUC_{last} : corresponde al área debajo de la curva o integral de la concentración plasmática en función del tiempo t calculado por el método de los trapecios de t_0 hasta el tiempo que corresponde a la última concentración cuantificable.

45 AUC : corresponde al área debajo de la curva o integral de concentración plasmática en función del tiempo extrapolado al infinito.

50 - $T_{1/2z}$; vida media de eliminación terminal

Se evaluaron también los parámetros siguientes:

- biodisponibilidad relativa sobre C_{max} y AUC

55 - relación de efecto comida sobre C_{max} y AUC .

Resultados

60 **Tabla 7 - Parámetros farmacocinéticos de Dronedarona (Mean±SD (CV%)) en el grupo 1 (n=4 por formulación)**

Tratamiento	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (h)*	AUC_{last} (ng.h/ml)	AUC (ng.h/ml)	$t_{1/2z}$ (h)
cápsula de referencia con HCl de Dronedarona y poloxámero en ayunas	5,73±4,57 (80%)	2,50 (0,50-3,00)	18,9±14,2 (75%)	21,2±14,4 (68%)	1,88±0,624 (33%)
Cápsula con Gelucire, HCl de	13,5±4,87	1,50	45,0±17,8	51,3±21,2	2,53±0,377

Dronedarona y <u>con</u> poloxámero en ayunas	(36%)	(0,50-2,00)	(40%)	(41%)	(15%)
cápsula con Gelucire, Dronedarona forma base reconstituida <u>y</u> poloxámero en ayunas	19,5±13,0 (67%)	1,00 (0,50-1,00)	53,3±33,4 (63%)	60,5±35,7 (59%)	2,70±0,762 (28%)

*media (min-max)

Tabla 8 - Parámetros farmacocinéticos de Dronedarona (Mean±SD (CV%)) en el grupo 2 (n=4 por formulación)

Tratamiento	C _{max} (ng/ml)	t _{max} (h)*	AUC _{last} (ng.h/ml)	AUC (ng.h/ml)	t _{1/2z} (h)
cápsula de referencia <u>con</u> HCl de Dronedarona y poloxámero en ayunas	7,36±4,83 (66%)	1,00 (0,50-2,00)	21,5±13,9 (65%)	28,1±18,0 (64%)*	3,07±0,153 (5%)*
cápsula con Gelucire, Dronedarona forma base y poloxámero en ayunas	24,6±14,8 (60%)	1,00 (1,00-2,00)	62,3±34,0 (55%)	69,0±37,7 (55%)	2,40±0,535 (22%)
cápsula con Gelucire, Dronedarona forma base y poloxámero con alimentación	16,9±7,41 (44%)	1,00 (1,00-2,00)	44,0±19,9 (45%)	48,0±21,5 (45%)	2,10±0,183 (9%)

5 n=3; * media (min-max)

Tabla 9

Tratamiento	C _{max} (ng/ml)	t _{max} (h)*	AUC _{last} (ng.h/ml)	AUC (ng.h/ml)	t _{1/2z} (h)
cápsula de referencia <u>con</u> HCl de Dronedarona y poloxámero en ayunas	4,52±3,04 (67%)	1,50 (0,50-6,00)	15,3±8,62 (56%)	15,6±7,73 (50%)	2,90±0,794 (27%)
cápsula con Gelucire, Dronedarona forma base <u>sin</u> poloxámero en ayunas	15,6±4,99 (32%)	1,00 (1,00-2,00)	57,5±11,3 (20%)	66,8±10,1 (15%)	2,68±0,377 (14%)
cápsula con Gelucire, Dronedarona forma base <u>sin</u> poloxámero con alimentación	30,7±12,7 (41%)	1,00 (0,50-2,00)	82,8±29,1 (35%)	91,8±31,5 (34%)	2,53±0,171 (7%)

* media (min-max)

10 Todos los perros que reciben la formulación de referencia presentan una exposición similar en condiciones de ayunas, sea cual sea el grupo.

Tabla 10- Biodisponibilidad relativa de Dronedarona (%) con 90% CI en condiciones de ayunas (utilizando la cápsula como referencia)

Tratamiento	C _{max}	AUC _{last}	AUC
cápsula con Gelucire, HCl de Dronedarona <u>con</u> poloxámero en ayunas	274 (120-625)	283 (112-716)	271 (119-613)
cápsula con Gelucire base reconstituida <u>con</u> poloxámero en ayunas	357 (157-812)	311 (123-785)	301 (133-682)
Cápsula con Gelucire y Dronedarona forma base <u>con</u> poloxámero en ayunas	339 (159-724)	325 (177-595)	248 (134-459)*
Cápsula con Gelucire y Dronedarona forma base <u>sin</u> poloxámero en ayunas	401 (230-700)	432 (240-778)	500 (273-915)

15 n=3 para 2B1

Todas las formulaciones ensayadas presentan una biodisponibilidad más importante que la cápsula de referencia con una biodisponibilidad relativa que va del 271% al 500% en condiciones de ayunas.

20 Las formulaciones con gelucire con el clorhidrato de dronedarona y que reconstituye la base *in situ* (Frel=301%) han mostrado una biodisponibilidad más importante que la cápsula de referencia como en el ensayo clínico descrito anteriormente.

25 Las formulaciones con gelucire que utilizan la base nativa exhiben una biodisponibilidad relativa similar a la formulación gelucire que utiliza el clorhidrato de dronedarona y que reconstituye la base *in situ* cuando se compara con la referencia en condiciones de ayunas como se indica mediante el recubrimiento del intervalo de confianza.

Las formulaciones con gelucire con o sin poloxámero muestran una biodisponibilidad relativa similar con una biodisponibilidad superior de 3 a 5 comparado con la cápsula de referencia.

30 **Tabla 11 – Relación de efecto comida para la cápsula con gelucire, dronedarona forma base con poloxámero**

Tratamiento	C _{max}	AUC _{last}	AUC
alimentado/en ayunas	0,73 (0,35-1,53)	0,71 (0,41-1,23)	0,70 (0,41-1,21)

Existe una tendencia a una ligera bajada de C_{max} de 1,4 veces cuando la cápsula gelucire con poloxámero se administra con comida rica en grasa. Esta bajada no es significativa ya que el 90% CI incluye la unidad.

5 **Tabla 12 – Relación de efecto comida para la cápsula con gelucire, dronedarona forma base sin poloxámero**

Tratamiento	C _{max}	AUC _{last}	AUC
alimentado/en ayunas	1,93 (1,16-3,21)	1,39 (0,82-2,35)	1,32 (0,81-2,16)

Existe una tendencia a un efecto comida positivo cuando la cápsula gelucire sin poloxámero se administra con una comida rica en grasa. En efecto, el C_{max} aumenta 1,9 veces, AUC_{last} 1,4 veces y la AUC 1,3 veces. Sin embargo, este aumento no es significativo en lo que se refiere a la AUC ya que el 90% CI incluye la unidad.

10

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende al menos un principio activo seleccionado entre el (i) 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-metilsulfonamido-benzofurano en forma de base, (ii) el 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-metilsulfonamido-benzofurano en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, caracterizada por que comprende además al menos un excipiente lipídico anfífilo de valor HLB comprendido entre 5 y 18 y por que dicho excipiente lipídico se selecciona entre los polioxilglicéridos sustituidos semi-sólidos.
2. Composición según la reivindicación anterior, caracterizada por que el 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-metilsulfonamido-benzofurano en forma de una sal farmacéuticamente aceptable se selecciona entre el clorhidrato de 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-metilsulfonamido-benzofurano, el fumarato de 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-metilsulfonamido-benzofurano y el oxalato de 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-metilsulfonamido-benzofurano.
3. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el principio activo se selecciona entre el 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-metilsulfonamido-benzofurano en forma de base y el clorhidrato de 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-metilsulfonamido-benzofurano.
4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que dicha composición comprende además al menos un tensioactivo y/o al menos un co-disolvente.
5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que dicho excipiente lipídico anfífilo de valor HLB comprendido entre 5 y 18 tiene un punto de fusión inferior a 50°C.
6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende el clorhidrato de 2-n-butil-3-[4-(3-di-n-butilaminopropoxi)benzoil]-5-metilsulfonamidobenzofurano, como principio activo.
7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que dicho excipiente lipídico anfífilo de valor HLB comprendido entre 5 y 18 se selecciona entre el lauroilmacroglicérido comercializado bajo la marca Gelucire® 44/14 y el Gelucire® 50/13.
8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que dicho excipiente lipídico anfífilo de valor HLB comprendido entre 5 y 18 es el lauroilmacroglicérido comercializado bajo la marca Gelucire® 44/14.
9. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende:
- del 1-60% en peso de al menos un principio activo;
 - del 40-99% en peso de al menos un excipiente lipídico;
 - del 0-30% de al menos un compuesto seleccionado entre los tensioactivos, los co-disolventes, los diluyentes, los desintegrantes, los lubricantes, las bases orgánicas o inorgánicas y los plastificantes,
- expresándose los % en peso con respecto al peso total de dicha composición.
10. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende:
- del 1-60% en peso de al menos un principio activo;
 - del 40-99% en peso de al menos un excipiente lipídico,
 - del 0-30% en peso de al menos un tensioactivo, y
 - del 0-29% en peso de al menos un co-disolvente;
- expresándose los % en peso con respecto al peso total de dicha composición.
11. Composición según una de las reivindicaciones 9 o 10, caracterizada por que comprende:
- del 1-50% en peso de al menos un principio activo, ventajosamente entre el 10 y el 45%, mejor aún entre el 20% y el 40%;
- y/o
- del 45-80% en peso de al menos un excipiente lipídico, ventajosamente entre el 50% y el 60%;

y/o

- del 1-20% en peso de al menos un tensioactivo, ventajosamente entre el 5% y el 15%;

5 y/o

- del 1- 20% en peso de al menos un co-disolvente, ventajosamente entre el 2 y el 15%.

10 12. Composición según una de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizada por que el tensioactivo es hidrófilo no iónico.

13. Composición según una de las reivindicaciones 9 a 12, caracterizada por que el tensioactivo se selecciona entre:

- 15
- unos copolímeros óxido de etileno/óxido de propileno;
 - unos aceites de ricino polietoxilados;
 - unos polisorbatos etoxilados, y
- 20
- unos hidroxistearatos de polietileno.

14. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, caracterizada por que el tensioactivo es el poloxámero 407.

25 15. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, caracterizada por que el co-disolvente se selecciona entre los disolventes orgánicos alcohólicos o los derivados de glicol.

16. Forma galénica que comprende una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

30 17. Forma galénica según la reivindicación 16, caracterizada por que se trata de una cápsula seleccionada entre las cápsulas duras, las cápsulas de cubierta blanda, las cápsulas gastrorresistentes y las cápsulas de liberación modificada.

35 18. Forma galénica según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 17, caracterizada por que se trata de una cápsula dura.

19. Forma galénica según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, caracterizada por que contiene entre 50 y 500 mg de principio activo, ventajosamente entre 200 y 400 mg de principio activo.