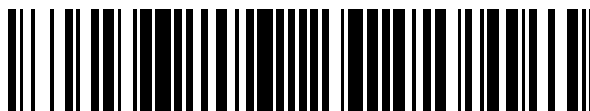


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 305**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.11.2013 PCT/KR2013/010088**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.05.2014 WO14073889**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2013 E 13854140 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 2917188**

54 Título: **Dispersiones sólidas de fármaco insoluble y método de preparación de las mismas**

30 Prioridad:

07.11.2012 KR 20120125516

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

26.11.2018

73 Titular/es:

**SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.0%)
221, Pangyoyeok-ro Bundang-gu Seongnam-si
Gyeonggi-do 13494, KR**

72 Inventor/es:

**BAEK, MYOUNG KI y
PEGAN, AUGUSTIN**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 691 305 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

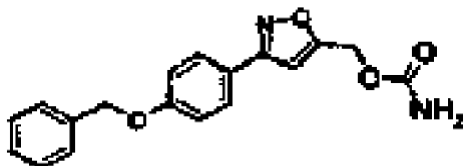
Dispersiones sólidas de fármaco insoluble y método de preparación de las mismas

5 Campo técnico

[0001] La invención reivindicada se refiere a una dispersión sólida que se puede usar para mejorar la biodisponibilidad de un fármaco insoluble cuando se administra por vía oral, particularmente una dispersión sólida del fármaco insoluble, éster 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetilo de ácido carbámico, y un método de preparación de extrusión en estado fundido de la misma.

Estado de la técnica

[0002] El éster 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetilo de ácido carbámico es un derivado de azol con la fórmula siguiente:



[0003] Se presentó como solicitud de patente coreana N.º 2010-0016686. Este compuesto tiene una elevada eficacia de protección para la célula nerviosa y muestra así un efecto terapéutico para tales enfermedades asociadas a la muerte de células nerviosas o neurodegeneración. Sin embargo, dado que tiene una solubilidad extremadamente baja en agua, muestra una biodisponibilidad muy baja cuando se administra por vía oral.

[0004] WO2011/139079 divulga una forma sólida de éster 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetilo de ácido carbámico ("CBI") como un ingrediente activo que se formula con excipientes para comprimirse en una pastilla.

[0005] Los fármacos insolubles muestran una baja solubilidad e índice de disolución en el jugo gástrico, los fluidos corporales, etc. debido a su baja solubilidad en agua y, por lo tanto, su absorción a través del tracto gastrointestinal se inhibe para dar una baja biodisponibilidad cuando se administran por vía oral. Así, se han probado varios enfoques para mejorar la solubilidad o la capacidad de absorción de los fármacos insolubles. Ejemplos de los mismos incluyen la conversión del compuesto cristalino en su forma amorfa, dar el cambio físico de aumentar el área de superficie a través de micronización, o el desarrollo de una emulsión o una microemulsión utilizando un tensioactivo o un solvente adecuado para aumentar la solubilidad y la capacidad de absorción. Dado que la forma amorfa tiene una mayor solubilidad en agua -hasta 10-1600 veces o más que la forma cristalina-, si un compuesto se convierte en una forma amorfa, su biodisponibilidad puede aumentar notablemente. Sin embargo, la forma amorfa es altamente apta para recrystalizarse nuevamente en una forma cristalina con una baja energía libre con el paso del tiempo y tiene así la desventaja de una baja estabilidad de almacenamiento. El enfoque de aumentar el área de superficie a través de la micronización de partículas puede ser eficaz en la mejora del índice de solubilidad de tales compuestos con un bajo índice de solubilidad. Sin embargo, la solubilidad intrínseca de un compuesto no se puede cambiar. Además, la micronización utilizando un molino tal como un molino de martillo o un molino de chorros se puede aplicar con alguna limitación dependiendo de la reactividad de la energía del compuesto. Los métodos para mejorar la solubilidad mediante la preparación de una microemulsión utilizando un solubilizador tal como un tensioactivo se aplican frecuentemente, pero el uso de un agente de solubilización, solvente orgánico o tensioactivo está limitado debido a su toxicidad. Como otro método para mejorar la solubilidad de los fármacos insolubles, se han probado investigaciones utilizando una dispersión sólida. La dispersión sólida es un sistema donde las partículas farmacológicas se dispersan en la matriz polimérica hidrosoluble en la fase sólida. Puede ampliar el área de superficie de partículas de fármaco reduciendo su tamaño. Dado que el fármaco se convierte en una forma amorfa durante el método de preparación de la dispersión sólida y existe así parcialmente o completamente en forma amorfa, es eficaz en cuanto a aumentar la solubilidad del fármaco y su propiedad de almacenamiento. El secado por pulverización y la extrusión en estado fundido han sido conocidos como métodos para la preparación de la dispersión sólida. El secado por pulverización es un método para preparar la dispersión sólida mediante la mezcla de un fármaco y de un polímero hidrosoluble con un solvente adecuado dependiendo de las características del fármaco y el polímero hidrosoluble, y luego pulverizando la mezcla. El método de secado por pulverización tiene el problema de que resulta difícil encontrar un solvente que pueda disolver el fármaco insoluble y el polímero hidrosoluble juntos. Particularmente, cuando el fármaco tiene una solubilidad baja en el solvente seleccionado, dado que se debería usar una gran cantidad del solvente orgánico, el método apenas se puede aplicar en la producción comercial y puede causar los problemas de recuperación de solvente y contaminación medioambiental. La extrusión en

estado fundido es un método para formar dispersión sólida por fusión de una mezcla de fármaco y polímero hidrosoluble a la temperatura del punto de fusión del fármaco y la temperatura de transición vítrea de la mezcla de polímero o más alta para convertir el fármaco en una forma amorfa y mediante su extrusión, dotar al polímero de plasticidad. Los presentes inventores han descubierto que una dispersión sólida de un compuesto insoluble, cuya solubilidad, biodisponibilidad y estabilidad fisicoquímica están notablemente mejoradas, se pueden preparar eficazmente usando el método de extrusión en estado fundido bajo condiciones específicas. Entonces completaron la presente invención.

[Estado de la técnica citado]

[Documentos de patentes]

[0006]

La solicitud de patente coreana N.º 2010-0016686
La solicitud de patente coreana N.º 2010-0041436

Descripción de la invención

Problema técnico

[0007] La invención reivindicada proporciona una dispersión sólida que puede mejorar la solubilidad y la estabilidad fisicoquímica del fármaco insoluble, compuesto de éster 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetilo de ácido carbámico, y un método de preparación de extrusión en estado fundido de la misma.

Solución al problema

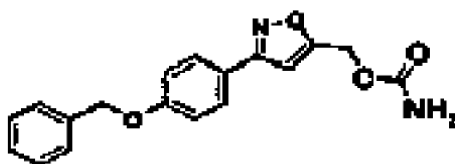
[0008] Para resolver el problema, la invención reivindicada proporciona una dispersión sólida caracterizada por el hecho de que esta comprende éster 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetilo de ácido carbámico como un ingrediente activo y un polímero hidrosoluble con la temperatura vítrea de transición inferior al punto de fusión del éster 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetilo de ácido carbámico como un portador, y se prepara vía extrusión en estado fundido. La dispersión sólida de la presente invención puede comprender además un plastificante.

[0009] La presente invención también proporciona un método para la preparación de la dispersión sólida mediante la mezcla del ingrediente activo éster 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetilo de ácido carbámico con el polímero hidrosoluble portador y mediante la extrusión en estado fundido de esta mezcla a una temperatura inferior al punto de fusión del ingrediente activo. En el método según la presente invención, la mezcla puede comprender además un plastificante.

[0010] De ahora en adelante, la presente invención se explicará con mayor detalle.

[0011] El ingrediente activo éster 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetilo de ácido carbámico ("CBI", a continuación) usado en la presente invención es un derivado de azol sustituido con la fórmula siguiente. En la presente invención, el término CBI se usa como que comprende todas las sales, isómeros, solvatos y combinaciones de los mismos farmacéuticamente aceptables.

[0012] El CBI se puede utilizar con el fin de prevenir o tratar enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en ictus, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, complejo de Guam Parkinson-ELA-demencia, enfermedad de Wilson, esclerosis múltiple, parálisis supranuclear progresiva, dolor neuropático y trastorno bipolar, degeneración corticobasal, esquizofrenia, trastorno de hiperactividad de déficit de atención, demencia, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad retinal, epilepsia, derrame cerebral, ataques isquémicos transitorios, isquemia miocárdica, mioisquemia, isquemia provocada por técnica quirúrgica asociada a la detención extendida de flujo sanguíneo cerebral, traumatismo de cabeza, traumatismo de médula espinal, hipoxia y depresión.



[0013] El ingrediente activo anterior CBI se contiene preferiblemente en la cantidad de 10 a 70 % en peso basado en el peso total de la composición. Resulta fácil asegurar la homogeneidad del contenido en la dispersión sólida

cuando el ingrediente activo se contiene en la cantidad de al menos 10 % en peso, y el efecto de biodisponibilidad mejorada y la solubilización debida a la mezcla con el portador polimérico se pueden conseguir cuando el ingrediente activo se contiene en la cantidad de 70 % en peso o menos.

[0014] En la dispersión sólida de la invención reivindicada, el portador incluye un polímero hidrosoluble con una temperatura de transición vítrea inferior a la del ingrediente activo CBI, preferiblemente polivinilpirrolidona y/o succinato de acetato de hipromelosa, más preferiblemente polivinilpirrolidona K30 como la polivinilpirrolidona. El polímero hidrosoluble se contiene preferiblemente en la cantidad de 30 % en peso o más, más preferiblemente en la cantidad de 30 a 90 % en peso, basado en el peso total de la composición. Se puede usar polivinilpirrolidona con cualquier peso molecular, pero en particular se desean aquellas con el peso molecular de 30 000 a 60 000, ya que ellas pueden dar la viscosidad que es fácil para la extrusión en estado fundido.

[0015] La presente invención puede comprender un plastificante. Cualquier plastificante que puede facilitar el moldeado en estado fundido se puede usar, pero se pueden usar preferiblemente succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 (TPGS), polietilenglicol 400 o los dos. El plastificante se usa preferiblemente en la cantidad de 1 a 10 % en peso basado en el peso total de la composición.

[0016] Como formas de realización preferibles de la presente invención, se proporcionan dispersiones sólidas que comprenden el ingrediente activo CBI en 10 a 50 % en peso y la polivinilpirrolidona de polímero hidrosoluble en 50 a 90 % en peso, o que comprende el ingrediente activo CBI en 10 a 50 % en peso, la polivinilpirrolidona de polímero hidrosoluble o succinato de acetato de hipromelosa en 45 a 85 % en peso y el plastificante succinato D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 (TPGS) o polietilenglicol 400 en 1 a 5 % en peso.

[0017] La presente invención también proporciona un método para la preparación de la dispersión sólida que contiene CBI mediante la mezcla de CBI, un polímero hidrosoluble y un plastificante opcional, y mediante la extrusión en estado fundido de esta mezcla a una temperatura inferior al punto de fusión del CBI. En particular, el método de la presente invención se caracteriza por el hecho de que la dispersión sólida se prepara por extrusión en estado fundido a una temperatura inferior al punto de fusión del ingrediente activo CBI.

[0018] La mezcla anterior se funde cuando pasa a través de cuatro (4) o más bloques de calentamiento cuya temperatura se baja secuencialmente. Específicamente, la mezcla de fármaco y polímero hidrosoluble que se han mezclado de antemano como un polvo se introduce en un extrusor y se extruye en estado fundido para preparar la dispersión sólida de la presente invención donde el extrusor se compone de bloques de calentamiento distinguidos diseñados para diferenciarse entre sí y que se conectan en serie. Aquí, los bloques de calentamiento distinguidos se controlan para tener una temperatura inferior al punto de fusión del fármaco fundido, es decir, el ingrediente activo CBI. Más preferiblemente, el bloque de calentamiento consiste en los primer a cuarto bloques de calentamiento donde la temperatura de fusión del primer bloque de calentamiento se controla de 160 a 145 °C, la del segundo bloque de calentamiento de 144 a 120 °C, la del tercer bloque de calentamiento de 119 a 80 °C, y la del cuarto bloque de calentamiento de 79 a 70 °C.

[0019] A partir del método anterior de preparación de una dispersión sólida por extrusión en estado fundido a una temperatura que es de forma convencional más elevada, tanto como, por ejemplo, de 15 a 30 °C o más que el punto de fusión de un fármaco para la conversión completa del fármaco en una forma amorfa, el método de preparación de la presente invención es diferente en tanto que una dispersión sólida se prepara por extrusión en estado fundido a una temperatura inferior al punto de fusión del ingrediente activo CBI. Aunque la fusión se realiza a una temperatura inferior al punto de fusión, la extrusión se realiza a través del enfriamiento prolongado específico y la fusión secuencial mediante el paso a través de los diversos bloques de calentamiento cuyas temperaturas de ajuste se bajan secuencialmente. Así, el ingrediente activo se convierte suficientemente en una forma amorfa incluso a una temperatura inferior al punto de fusión, y resulta posible preparar la dispersión sólida que muestra un modelo de disolución excelente y biodisponibilidad como se ilustra en tabla 13, y las figuras 2 y 3. Como se ha explicado anteriormente, dado que la dispersión sólida se prepara por extrusión en estado fundido a una temperatura inferior al punto de fusión del ingrediente activo CBI en el método de preparación de la presente invención, no hay posibilidad de descomposición o daño del ingrediente activo CBI o el polímero portador usados. También, dado que el uso de un solvente orgánico no se requiere para la preparación de la dispersión, no hay preocupación por la contaminación medioambiental o por poner en peligro el entorno de trabajo. La dispersión sólida preparada según la presente invención o la preparación oral que comprende la dispersión sólida no comprende ningún solvente orgánico, tensioactivo, etc., sino que comprende solo el polímero hidrosoluble que está muy seguro en el cuerpo y, por lo tanto, es muy excelente en cuanto a seguridad. Además, en comparación con el método de secado por pulverización, el método de preparación no necesita la etapa de seleccionar un solvente orgánico y, por lo tanto, es simple.

[0020] La dispersión sólida según la invención reivindicada se extruye como un sólido y se puede solidificar en forma de un capilar largo. Se pulveriza usando un cúter o pulverizador adecuado de modo que se puede preparar en forma de un polvo. Este polvo se puede formular en forma de una pastilla capaz de ser administrada al cuerpo humano o rellena en una cápsula de gelatina.

[0021] Cuando la dispersión sólida se formula como una preparación oral para la conveniencia de administración, puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable. Como el excipiente, celulosa microcristalina o lactosa se pueden utilizar como un diluyente para la realización del volumen deseado, y estearato de magnesio, ácido esteárico o SiO_2 se pueden adicionar como un lubricante para dotar al polvo con fluidez y prevenir la adhesión mecánica durante el relleno de la cápsula. También, como un agente de desintegración para asistir en la desintegración de una pastilla, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón de sodio y crospovidona se pueden utilizar.

[0022] La dispersión sólida según la presente invención aumenta notoriamente la solubilidad del compuesto insoluble CBI en agua. El CBI muestra así un índice de disolución que satisface los criterios de la prueba de disolución de pastilla (véase el experimento 3). También, como resultado de una prueba farmacocinética que usa perros Beagle, la dispersión muestra la biodisponibilidad superior para CBI después de su administración oral (véase el experimento 4).

[0023] Así, la composición para administración oral y la composición farmacéutica, cada una de las cuales comprende la dispersión sólida de la presente invención, se pueden usar eficazmente para el tratamiento de las enfermedades enunciadas anteriormente, contra las que el CBI muestra una eficacia terapéutica, en particular las enfermedades del sistema central nervioso que incluyen enfermedad cerebral degenerativa.

[0024] De ahora en adelante, la presente invención se explicará más en detalle mediante los ejemplos. Sin embargo, los ejemplos siguientes son solo para la ilustración de la presente invención como tipos específicos de técnicas en la práctica de la misma, y no se pretende que el alcance de la presente invención se limite de ninguna manera por ellos.

Efectos ventajosos de la invención

[0025] La dispersión sólida de la presente invención aumenta notablemente la solubilidad y el índice de disolución del compuesto insoluble CBI para mejorar eficazmente la biodisponibilidad cuando se administra por vía oral. Las preparaciones que contienen la dispersión sólida de la presente invención son muy estables fisicoquímicamente y tienen alta estabilidad de almacenamiento. Además, dado que el método para la preparación de la dispersión sólida según la presente invención no usa ni un solvente orgánico ni un tensioactivo, es seguro. La dispersión se extruye en estado fundido a una temperatura inferior al punto de fusión del ingrediente activo y, por lo tanto, no hay preocupación por la descomposición o el daño del fármaco activo o polímero, y el método de preparación es simple.

Breve descripción de los dibujos

[0026]

La figura 1 muestra los resultados de microscopía electrónica de barrido para CBI obtenidos en la preparación 1 (izquierda) y la dispersión sólida que contiene CBI de la presente invención obtenida en el ejemplo 1 (derecha).

La figura 2 muestra los resultados de la prueba de disolución de la pastilla que contiene la dispersión sólida obtenida en el ejemplo 7.

La figura 3 muestra el perfil farmacocinético observado después de que la dispersión sólida de la presente invención se administre por vía oral a un perro Beagle.

Mejor modo para la realización de la invención

<Preparación 1>

Preparación de éster 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetilo de ácido carbámico (CBI)

[0027] La preparación de éster 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetilo de ácido carbámico (CBI) se describe en detalle en la solicitud de patente coreana N. ° 2010-0041436. Específicamente, se preparó de la siguiente manera.

[0028] 4-Benciloxibenzaldehído (4,24 g, 20 mmol) se disolvió en una mezcla de solvente de etanol y agua (3:1, 100 ml) en la concentración de 0,2 M con agitación. $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2,78 g, 40 mmol) y acetato sódico (2,46 g, 30 mmol) se adicionaron a la misma, que se agitó entonces durante aproximadamente 30 min a temperatura ambiente. La finalización de la reacción se confirmó mediante cromatografía en fase líquida, y agua y etanol se destilaron bajo presión reducida para dar un compuesto sólido amarillo pálido. Este compuesto sólido se extrajo tres veces con agua y acetato de etilo, y la capa de solvente orgánico se sometió a la condición de presión reducida. El compuesto bruto se recrystalizó de hexano/acetato de etilo (10:1) para dar un compuesto como un sólido blanco. La 4-benciloxi-benzaldehídooxima así obtenida (2,27 g, 10 mmol; un compuesto de 92 % de pureza) se disolvió en cloruro de metileno (40 ml, 0,25 M), y alcohol propargílico (1,77 ml, 30 mmol) se añadió a

la misma. A esta solución se añadió muy lentamente en gotas 10 % de NaOCl (13,7 mL, 20 mmol) a 0 °C usando un embudo de goteo. Después de que se añadiera todo el NaOCl, la mezcla se agitó durante aproximadamente 5 h durante las cuales la temperatura se elevó lentamente hasta temperatura ambiente. Después de que la finalización de la reacción se confirmara mediante cromatografía en fase líquida, la mezcla reactiva se destiló bajo presión reducida para evaporar cloruro de metileno. Agua (200 mL) se añadió al residuo, y el sólido resultante se filtró. El compuesto así filtrado se lavó con agua en exceso y luego finalmente se lavó con éter de dietilo. El compuesto sólido así obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexano (1:2) para dar [3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-il]-metanol como un sólido blanco (producción: 2,5 g). Isocianato de clorosulfonilo (1,04 mL, 12 mmol) se añadió lentamente a la solución THF (50 mL, 0,2 M) que contiene [3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-il]-metanol (2,813 g, 10 mmol) en un matraz de 250 mL a -78 °C. Después de que se confirmara la desaparición de todas las materias primas por cromatografía en fase líquida, se añadió agua a la solución de reacción. Después de 1 h, se efectuó destilación bajo presión reducida para evaporar THF. Agua (100 mL) se añadió a la misma, y el sólido resultante se filtró. El sólido así filtrado se lavó con 100 mL de agua y solución acetato de etilo/hexano (1:2), y se secó para dar 3,4 g del producto bruto (pureza: 95,9 %). Este producto bruto se recrystalizó a partir de solución de acetato de etilo/hexano/cloruro de metileno (1:4:1) que contiene 1 % de metanol para dar 2,743 g éster 3-(4-benciloxi-fenil)-isoxazol-5-ilmetilo de ácido carbámico (CBI) con la pureza de 99 %.

<Ejemplos 1 a 6>

Preparación de dispersiones sólidas extruidas en estado fundido

[0029] Se prepararon dispersiones sólidas que tienen las composiciones de las tablas 2 a 7 a partir de una mezcla de CBI, un polímero hidrosoluble y un plastificante usando un husillo doble con un diámetro de 18 mm. Las mezclas se introdujeron en un extrusor donde cuatro bloques de calentamiento distinguidos (zona 1 ~ zona 4) se conectaron en serie, y las dispersiones sólidas obtenidas por mezcla en estado fundido y extrusión se pulverizaron mediante un pulverizador para dar las dispersiones sólidas de los ejemplos 1 a 6 como un polvo. La condición de preparación detallada se muestra en la tabla 1. Polivinilpirrolidona PVP K30 se usó como el polímero hidrosoluble. Una fotografía se tomó del CBI obtenido en la preparación 1 (izquierda) y la dispersión sólida que contiene CBI obtenida en el ejemplo 1 (derecha) por microscopía electrónica de barrido como se muestra en la figura 1. Como se puede observar en la figura 1, en la dispersión sólida el CBI está uniformemente dispersado en la matriz polimérica principalmente en forma de microestructura amorfa.

[Tabla 1]

Parámetro	Resultado
Extrusor	Leistritz 18-mm
Velocidad del husillo	250 r.p.m.
Troquel	Orificio único, redondo, diámetro de 3,0 mm
Temperatura de la zona 4	75 °C
Temperatura de la zona 3	110 °C
Temperatura de la zona 2	140 °C
Temperatura de la zona 1	150 °C
Velocidad de alimentación de polvo	1,0 kg/h
Husillo alimentador	Husillo de vuelo único de 20 mm
Pulverizador	Fitzmill L1A
Índice de pulverización	9000 r.p.m.
Tamiz estándar	20

[Tabla 2]

Ingrediente	Proporción de composición final (% en peso)
CBI	15 %
Polivinilpirrolidona	85 %

[Tabla 3]

Ingrediente	Proporción de composición final (% en peso)
CBI	30 %
Polivinilpirrolidona	70 %

[Tabla 4]

Ingrediente	Proporción de composición final (% en peso)
CBI	30 %
Polivinilpirrolidona	69 %
TPGS	1 %

[Tabla 5]

Ingrediente	Proporción de composición final (% en peso)
CBI	30 %
Polivinilpirrolidona	69 %
Polietilenglicol 400	1 %

[Tabla 6]

Ingrediente	Proporción de composición final (% en peso)
CBI	15 %
Succinato de acetato de hipromelosa	84 %
Polietilenglicol 400	1 %

5

[Tabla 7]

Ingrediente	Proporción de composición final (% en peso)
CBI	50 %
Succinato de acetato de hipromelosa	40 %
TPGS	10 %

<Ejemplo comparativo 1>**Preparación de dispersión sólida extruida en estado fundido**

10

[0030] La dispersión sólida extruida en estado fundido del ejemplo comparativo 1 se preparó según el mismo procedimiento que el ejemplo 1 excepto en que las temperaturas de los bloques de calentamiento se configuraron de la siguiente manera. Las impurezas se midieron usando la cromatografía en fase líquida de alto rendimiento para las dispersiones sólidas del ejemplo 1 y del ejemplo comparativo 1. La columna usada en el presente experimento fue una columna C18 de 150 cm x 4,6 mm, 3,5 μ m, el caudal fue de 1,0 mL/min, la temperatura de columna fue de 30 °C, y la detección se realizó a 260 nm. La fase móvil se aplicó durante 30 min bajo la siguiente condición de gradiente con acetonitrilo y 0,1 % de solución de ácido trifluoroacético acuoso.

15

[Tabla 8]

Tiempo (min)	Acetonitrilo	0,1 % de solución de ácido trifluoroacético acuoso
0 min	45	55
12 min	45	55
20 min	80	20
22 min	45	55
30 min	45	55

20

[0031] Como resultado, en el caso de la dispersión sólida del ejemplo comparativo 1 que se obtuvo mediante calentamiento y fusión en la zona 1 cuya temperatura inicial fue el punto de fusión del CBI, se generaron productos de descomposición durante el procedimiento y se detectaron las impurezas correspondientes a los tiempos de retención relativos (RRT) de 0,87 y 1,32, donde la cantidad total de las mismas es del 6,5 %. Sin embargo, la impureza total de solo 0,6 % se detectó en la dispersión sólida de la presente invención. A partir de este resultado, se confirmó que el método de preparación de la presente invención es un método seguro donde el ingrediente activo está apenas descompuesto.

25

[Tabla 9]

Bloque de calentamiento	Ejemplo comparativo - Condición 1
Zona 1	165
Zona 2	155
Zona 3	140
Zona 4	90
Contenido de CBI (%)	93,5 %
Impureza total (%)	6,5 %

30

<Ejemplo 7>**Preparación de la pastilla que contiene la dispersión sólida**

35

[0032] La dispersión sólida así preparada se puede formular en una pastilla con el fin de una administración fácil. La pastilla se preparó añadiendo el agente de desintegración, diluyente y lubricante farmacéuticamente aceptables como excipientes necesarios para la preparación de una pastilla. Específicamente, la dispersión sólida obtenida en el ejemplo 2, croscarmelosa sódica como un agente de desintegración, estearato de magnesio

como un lubricante y celulosa microcristalina como un diluyente se usaron. La pastilla se preparó usando SiO₂ con el fin de aumentar la fluidez, y las cantidades de ingredientes se muestran en la siguiente tabla 10.

[Tabla 10]

Ingrediente	Peso unitario (mg)	Proporción (%)	Función
Dispersión sólida de CBI del ejemplo 2	16,7	6,7	Dispersión sólida del ingrediente principal (CBI 30 %, polímero hidrosoluble 70 %)
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	217,1	86,8	Diluyente
Croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol)	12,5	5	Agente de desintegración
Estearato de magnesio	1,25	0,5	Lubricante
SiO ₂	2,5	1	Fluidificante
Cantidad total	250	100	

<Experimento 1>

Identificación de la solubilidad del ingrediente activo CBI

[0033] Bajo diversas condiciones de solvente, es decir, agua destilada, metanol, etanol, acetona y éter de dietilo, se midió la solubilidad del CBI. Específicamente, aproximadamente de 5 a 40 mg de CBI se introdujeron en un microtubo de 1,5 mL, y 1 mL del solvente de prueba se añadió al mismo. La mezcla se agitó lentamente en un agitador giratorio durante 24 h bajo la condición de temperatura ambiente hasta que se alcanzó el equilibrio del solvente. Después de la agitación, la solución suspendida se filtró a través de un filtro de membrana de 0,45 micrómetros. El sobrenadante se recogió y se diluyó dos veces con la misma cantidad de diluyente para análisis. La concentración de CBI se analizó usando cromatografía en fase líquida de alto rendimiento. La columna usada en el presente experimento fue una columna C18 de 150 cm x 4,6 mm, 5 µm, y la fase móvil fue una mezcla de 35 % de acetonitrilo, 20 % de metanol y 45 % de agua destilada en volumen. El caudal fue de 1,0 mL/min, y la detección se realizó a 255 nm. Los resultados se muestran en la tabla 11 donde los valores se representan como un promedio de tres repeticiones ± desviación típica.

[Tabla 11]

Solvente	Solubilidad (mg/mL)
Agua destilada	No detectada
Metanol	2,5
Etanol	1,5
Éter de dietilo	0,7
Acetona	24,8

[0034] A partir de los resultados anteriores, se confirma que el CBI es un compuesto extremadamente insoluble que apenas se disuelve en agua.

<Experimento 2>

Análisis térmico del CBI

[0035] Las evaluaciones del punto de fusión y del cambio dependiente del calor de las características del CBI se realizaron mediante DSC (calorimetría de barrido diferencial). El procedimiento experimental se explica brevemente a continuación. De 1 a 2 mg de CBI pesado con precisión se introdujo en un recipiente de aluminio estándar. La temperatura se elevó de 50 °C a 350 °C a la velocidad de calentamiento de 100 °C/min. Las características térmicas se analizaron bajo el flujo de nitrógeno de 25 mL/min. Los resultados del análisis se muestran en la tabla 12.

[Tabla 12]

Muestra N.º	Punto de fusión (°C)		Calor de fusión Δ H (J/g)
	Temperatura inicial	Tiempo de punto máximo	
Primera	164,15	167,94	155,692
Segunda	164,23	167,09	129,708
Media	164,19	167,52	142,700

<Experimento 3>

Prueba de disolución de la pastilla que contiene la dispersión sólida

[0036] La pastilla que contiene la dispersión sólida obtenida en el ejemplo 7 se sometió a una prueba de disolución según el segundo método de la prueba de disolución de la Farmacopea de Estados Unidos (un método con paletas) de la siguiente manera y los resultados se muestran en la figura 2.

5 [Prueba de disolución]

[0037]

Método: El segundo método de la prueba de disolución de la Farmacopea de Estados Unidos (un método con paletas)

10 Medios de disolución: agua destilada 500 mL que contiene 1,5 % de lauril sulfato de sodio (SLS)

Velocidad de agitación: 50 r.p.m.

Temperatura del eluyente: $37 \pm 0,5$ °C

15 [0038] Como se puede observar en la figura 2, la pastilla preparada a partir de la dispersión sólida de la presente invención muestra un índice de disolución que satisface el criterio de prueba de disolución de pastilla, es decir, 80 % o más de disolución durante 45 min. A partir de este resultado, se puede confirmar que la característica de disolución del CBI insoluble altamente se ha mejorado muy eficazmente.

20 <Experimento 4>

Prueba farmacocinética de la dispersión sólida para un perro Beagle

25 [0039] Justo antes de la prueba, se pesaron tres perros Beagle respectivamente. La dispersión sólida del ejemplo 3 como el grupo de prueba y el polvo CBI como el grupo de control cada uno pesado en la cantidad correspondiente a 40 mg/kg se rellenaron en una cápsula de gelatina y luego se administraron por vía oral. Justo antes y a 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 y 24 h después de la administración, se recogió sangre de la vena poplítea. El plasma se separó de la muestra sanguínea por centrifugación y se almacenó/mantuvo a -20 °C hasta el análisis del mismo. Para el análisis, la muestra de plasma (0,5 mL) se transfirió correctamente a un tubo centrífugo de polipropileno de 1,5 mL. Esta mezcla se agitó en vortex durante 30 s y se centrifugó a 400 r.p.m. durante 10 min.

30 La concentración de CBI en el plasma se analizó por LC-MS/MS. Como la fase móvil, una solución mezclada de 0,1 % de ácido fórmico-acetonitrilo/agua desionizada (60/40, v/v), como el caudal 0,25 mL/min, y como la columna Xterra®S C18 (3,0 x 50 mm, 2,5 micrómetros, Waters, EE. UU.) se usaron. El valor máximo se detectó mediante el método MRM (supervisión de reacción múltiple) usando espectrometría de masas triple cuadrupolo. La ionización se analizó en el modo positivo usando ionización de electrospray (ESI) donde la temperatura de pulverización de iones se configuró a 500 °C. En el método MRM, los iones moleculares protonados de CBI y el compuesto estándar interno se monitorearon para tener los valores de m/z de 325,1 y 268,0, y los iones del producto así producido se monitorearon para tener los valores de m/z de 91,0 y 155,0, respectivamente. El área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) del fármaco en el plasma se calculó mediante el método trapezoidal lineal. Los resultados se muestran en la siguiente tabla 13 y figura 3.

40

[Tabla 13]

Tiempo (horas)	Concentración de CBI en sangre ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
	Grupo de prueba	Grupo de control
0	$0,0 \pm 0,0$	Por debajo de la sensibilidad para la cuantificación
0,5	$0,080 \pm 0,06$	
1	$0,464 \pm 0,28$	
2	$0,692 \pm 0,33$	
4	$0,183 \pm 0,10$	
6	$0,065 \pm 0,04$	
8	$0,059 \pm 0,05$	
24	No detectado	
AUClast ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	$1,98 \pm 0,96$	
AUCInf ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	$2,14 \pm 1,04$	

45 [0040] Como se puede observar a partir de los resultados anteriores, el grupo de control al que se administró polvo de CBI muestra el resultado de "por debajo de la sensibilidad para la cuantificación" en todas las zonas de tiempo, lo que confirma que el fármaco no se absorbió por vía oral en absoluto. Al contrario, el grupo de prueba al que se administró la dispersión sólida de la presente invención muestra la concentración en sangre máxima de $0,531 \mu\text{g}/\text{mL}$ a 1 h después de la administración, lo que confirma que la absorción por administración oral y la biodisponibilidad del CBI se han mejorado notoriamente.

50

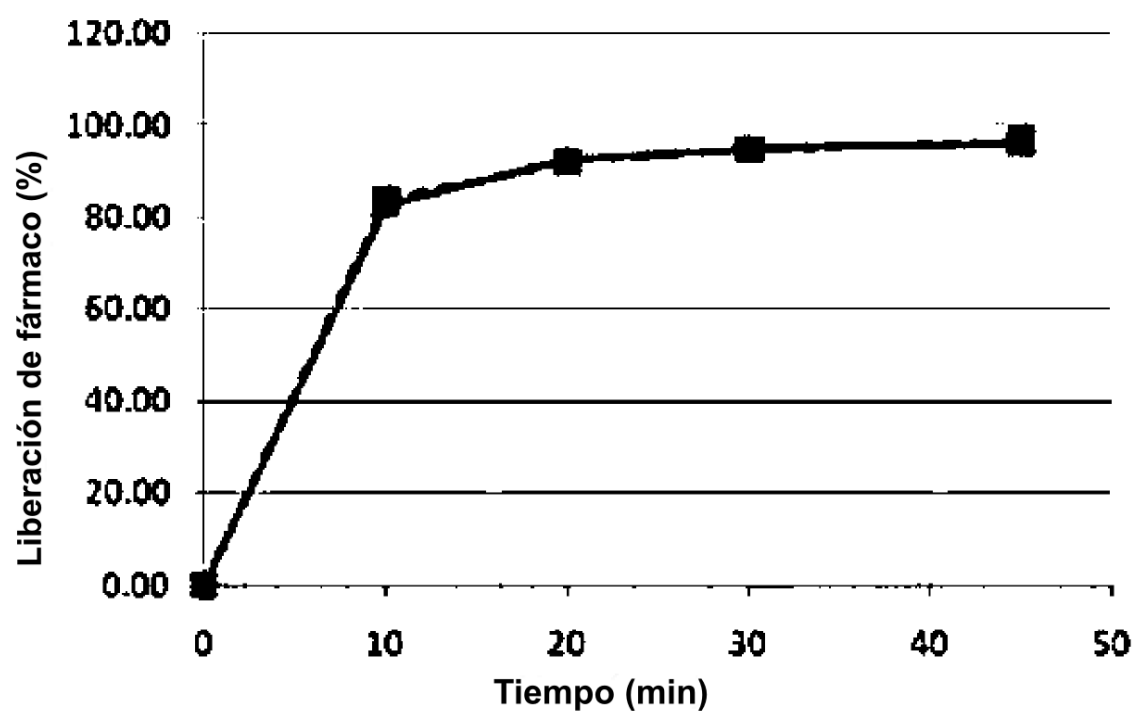
REIVINDICACIONES

1. Dispersión sólida **caracterizada por el hecho de que** comprende éster 3-(4-benciloxifenil)-isoxazol-5-ilmetilo de ácido carbámico como un ingrediente activo y un polímero hidrosoluble con la temperatura de transición vítrea inferior al punto de fusión del ingrediente activo como un portador, y se prepara vía extrusión en estado fundido a una temperatura inferior al punto de fusión del ingrediente activo.
2. Dispersión sólida según la reivindicación 1, que comprende además un plastificante que facilita la extrusión en estado fundido.
3. Dispersión sólida según la reivindicación 1 o 2, donde el polímero hidrosoluble se selecciona de polivinilpirrolidona, succinato de acetato de hipromelosa y su combinación.
4. Dispersión sólida según la reivindicación 2, donde el plastificante se selecciona del grupo consistente en succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000, polietilenglicol 400 y su combinación.
5. Dispersión sólida según la reivindicación 1 o 2, donde el polímero hidrosoluble se contiene en la cantidad de 30 % en peso o más basado en el peso total de la composición.
6. Dispersión sólida según la reivindicación 2, donde el plastificante se contiene en la cantidad de 1 a 10 % en peso o más basado en el peso total de la composición.
7. Dispersión sólida según la reivindicación 1, que comprende de 10 a 50 % en peso del ingrediente activo y de 50 a 90 % en peso de polivinilpirrolidona.
8. Dispersión sólida según la reivindicación 2, que comprende de 10 a 50 % en peso del ingrediente activo, de 45 a 85 % en peso de polivinilpirrolidona o succinato de acetato de hipromelosa y de 1 a 5 % en peso de succinato de D-alfa-tocoferil polietilenglicol 1000 o polietilenglicol 400.
9. Dispersión sólida según la reivindicación 1 o 2, que se funde a una temperatura inferior al punto de fusión del ingrediente activo.
10. Composición para administración oral, que comprende la dispersión sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
11. Composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, que comprende la dispersión sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11 que es para el uso en el tratamiento de una enfermedad cerebral degenerativa.
13. Método de preparación de una dispersión sólida, que comprende la etapa de mezclar éster 3-(4-benciloxifenil)-isoxazol-5-ilmetilo de ácido carbámico como un ingrediente activo y un polímero hidrosoluble como un portador con una temperatura de transición vítrea inferior al punto de fusión del ingrediente activo, y la etapa de extrusión en estado fundido de la mezcla a una temperatura inferior al punto de fusión del ingrediente activo.
14. Método según la reivindicación 13, donde la mezcla comprende además un plastificante.
15. Método según la reivindicación 13 o 14, donde la mezcla se funde cuando pasa a través de cuatro (4) o más bloques de calentamiento cuya temperatura se baja secuencialmente y donde, preferiblemente, los bloques de calentamiento consisten en los primer a cuarto bloques de calentamiento donde la temperatura de fusión del primer bloque de calentamiento se controla de 160 a 145 °C, la del segundo bloque de calentamiento de 144 a 120 °C, la del tercer bloque de calentamiento de 119 a 80 °C, y la del cuarto bloque de calentamiento de 79 a 70 °C.

[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]

