

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 374**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4174 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2014 PCT/US2014/022666**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14159245**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2014 E 14774006 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 2968351**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas de modulador de receptores a los opioides**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201313829984

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

11.12.2018

73 Titular/es:

**ALLERGAN HOLDINGS UNLIMITED COMPANY
(100.0%)**

**Clonshaugh Business & Technology Park
Dublin 17 , IE**

72 Inventor/es:

**CEULEMANS, JENS, JOZEF;
COSTELLO, TIM;
JANS, EUGEEN, MARIA JOZEF y
HEYNS, PHILIP, ERNA H.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 693 374 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

Formulaciones farmacéuticas de modulador de receptores a los opioides

5 REFERENCIA TRANSVERSAL A APLICACIONES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de EE.UU. Nº de Serie 13/829.984, presentada el 03.14.2013.

10 CAMPO DE LA DIVULGACIÓN

[0002] La presente descripción se refiere a formulaciones de dosificación oral que contienen ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico, y procedimientos para la preparación y administración de estas formulaciones.

15 ANTECEDENTES DE LA DIVULGACIÓN

[0003] La entrega de un ingrediente farmacéutico activo ("ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico") a un paciente requiere más que solo identificar una molécula y su uso. Un ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico debe formularse para ser administrado a un paciente y esta formulación (además de la actividad del ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico) es evaluada por agencias reguladoras como la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). La FDA evalúa la formulación para, entre otras propiedades, propiedades de entrega, estabilidad, consistencia y controles de fabricación. Un factor importante para determinar estas propiedades de una formulación particular es la composición y la forma de la formulación de dosificación del ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico. Las formulaciones para cada ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico son formulaciones diferentes y diferentes que contienen el mismo ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico puede tener una estabilidad y propiedades de administración de fármacos muy diferentes (por ejemplo, farmacocinética).

[0004] El ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico es un modulador del receptor opioide que afecta el agonismo simultáneo del receptor μ opioide (MOR) y el antagonismo del receptor δ opioide (DOR) y puede ser útil en el tratamiento y la prevención de diversos estados patológicos de los mamíferos, por ejemplo, dolor y trastornos gastrointestinales, como síndromes diarreicos, trastornos de la motilidad que incluyen íleo postoperatorio y estreñimiento, y dolor visceral que incluye dolor postoperatorio, síndrome del intestino irritable y trastornos inflamatorios del intestino (por ejemplo, véase Patente de EE.UU. 7.741.356 de Breslin, et al.). El síndrome del intestino irritable es un trastorno gastrointestinal funcional común que afecta aproximadamente al 10-15% de la población en los países occidentales (Lovell et al., Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10 (7): 712-21). El síndrome del intestino irritable se caracteriza por malestar abdominal recurrente y dolor asociado con hábitos intestinales alterados (Drossman DA, Gastroenterol 2006; 130 (5): 1377-1390). Actualmente, los subtipos del síndrome del intestino irritable incluyen diarrea (IBS-D), estreñimiento (IBS-C) o estreñimiento mixto y diarrea (IBS-M). El síndrome del intestino irritable puede afectar negativamente la calidad de vida del individuo y ocasionar costos directos e indirectos significativos (Drossman DA. Rome III The Functional GI Disorders. 3ª edición. Lawrence: Allen Press, Inc, 2006). Los tratamientos farmacológicos seguros y efectivos actuales para el SII-D son limitados e incluyen antiespasmódicos, antidepresivos, agentes antidiarreicos y alosetrón (Brandt et al., Am J Gastroenterol 2009; 104 (Suppl 1): S1-35).

[0005] Los receptores opioides, incluyendo μ , delta y kappa se expresan a lo largo del tracto gastrointestinal y juegan un papel clave en la regulación de la motilidad gastrointestinal, la secreción y la sensación visceral (Bagnol et al, Neuroscience 1997; 81 (2): 579-591 Dokray GJ, Physiology of Enteric Neuropeptides. En: Johnson LR ed. Physiology of the Gastrointestinal Tract. 3rd ed. Nueva York: Raven, 1994; 169-209; Bitar et al., Nature 1982; 297 (5861): 72-74). Los opioides exógenos reducen el tránsito gastrointestinal mediante la activación de MOR y pueden tratar la diarrea en situaciones agudas (Holzer P., Regulatory Peptides 2009; 155: 11-17). Los agentes que activan simultáneamente MOR mientras que antagonizan DOR tienen efectos gastrointestinales diferenciales y pueden poseer una mayor potencia analgésica en comparación con los agonistas MOR puros (Ananthan S. Opioid ligands with mixed m ™ opioid receptor interactions: an emerging approach to novel analgesics. AAPS Journal 2006. ; 8 (1): E118-E125; Dietis et al., British Journal of Anesthesia 2009; 103 (1): 38-49). Este perfil mixto de agonista MOR/antagonista DOR puede ofrecer una ventaja en el tratamiento de la diarrea y el dolor abdominal asociado con el SII-D.

[0006] El ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico puede ser particularmente útil para reducir el dolor y la diarrea en pacientes con

síndrome de intestino irritable con diarrea (SII-D) sin efectos secundarios constipantes. *In vitro*, reduce la contractilidad en el tejido intestinal e inhibe la secreción mediada neurológicamente (Wade et al., Br J Pharmacol 2012; 167 (5): 1111-1125). *In vivo*, reduce el tránsito gastrointestinal y la producción fecal en ratones estresados y no estresados en un amplio rango de dosis sin inhibir completamente el tránsito gastrointestinal (*ibid.*). En contraste, la loperamida tuvo un rango de dosis estrecho en los mismos modelos con estrés y sin estrés y previno completamente la producción fecal de una manera dependiente de la dosis (*ibid.*).

[0007] El ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico y los métodos para fabricar esta molécula se describen en la patente de EE.UU. n.º 7.741.356. El Ejemplo 9 de la Patente de EE.UU. N° 7.741.356 hace que la sal de hidrocloreuro de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilfenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico. Los solicitantes también han descubierto un proceso para hacer el zwitterión de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico y dos nuevos cristales de estos zwitteriones (por ejemplo, véase la Publicación de Patente de EE.UU. N° 2011/0263868 de Anzalone, et al.).

[0008] La administración oral de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico es eficaz para normalizar la motilidad gastrointestinal (GI) en sujetos estresados y proporciona efectos hiperalgésicos anti-visceral en ratas al actuar en los receptores opioides periféricos en el tracto gastrointestinal. También se ha observado que la administración parenteral de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico da como resultado efectos relacionados con el SNC en modelos animales, que se cree que se deben a las propiedades agonistas del receptor opioide mu ("MOR").

[0009] El proyecto de orientación reciente expedido por la industria por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (Food and Drug Administration de 2010) para la evaluación del potencial de abuso de drogas proporciona instrucciones generales para los procedimientos de evaluación *in vitro* de laboratorio. Esta guía preliminar establece que "se debe obtener información sobre la cantidad de sustancia farmacéutica que se puede liberar y cualquier cambio que pueda tener lugar en la tasa de liberación del medicamento del producto farmacéutico si se usa incorrectamente de manera intencional o no". La guía establece además que deben evaluarse los efectos del pH, la temperatura y la polaridad del solvente en la alteración de la matriz del producto farmacéutico. Las variables experimentales adicionales pueden incluir los tiempos de exposición al solvente, la agitación, la variación del área de superficie (por ejemplo, de intacto a ser molido, triturado o cortado en pedazos), y la facilidad de triturar las tabletas o destruir la dosis de la matriz". Estas directrices se refieren a compuestos que se perciben como potencialmente abusivos, mal utilizados y/o desviados, que incluyen, entre otros, los agonistas de los receptores opioides. El objetivo consiste en determinar los efectos que ciertas formulaciones pueden tener para limitar o prevenir el abuso del ingrediente activo, en este caso, ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico, para disminuir el abuso o desviación de las formulaciones de dosificación comercializada y prevenir daños y adicciones en el público en la medida de lo posible.

[0010] Por lo tanto una evaluación del riesgo de abuso de las formulaciones de dosificación oral de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico se llevó a cabo para identificar las composiciones de formulación oral y las características que pueden proporcionar un tratamiento eficaz de los trastornos del receptor opioide, al tiempo que minimiza o elimina el potencial de abuso o desviación de estas formulaciones orales.

SUMARIO DE LA DIVULGACIÓN

[0011] La presente invención proporciona una formulación de dosificación farmacéutica sólida, que es una formulación de abuso de disuasión comprende de aproximadamente 5-20% en peso de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico, de aproximadamente el 60-80% en peso de celulosa microcristalina silicificada, de aproximadamente 0,45-1,0% en peso de sílice coloidal, de aproximadamente 2-8% en peso de crospovidona, de aproximadamente 1-20% en peso de manitol, y de aproximadamente 0,45-1% en peso de estearato de magnesio, en donde dicha formulación opcionalmente comprende además

(i) un recubrimiento de película, y/o

(ii) al menos un excipiente farmacéutico inerte seleccionado de un agente modificador de la velocidad de disolución farmacéuticamente aceptable, un plastificante farmacéuticamente aceptable, un agente colorante farmacéuticamente aceptable, un opacificante farmacéuticamente aceptable, un antioxidante farmacéuticamente aceptable, un conservante farmacéuticamente aceptable, un aromatizante, un agente neutralizante, un agente de tamponamiento y sus combinaciones.

[0012] La presente invención también proporciona una formulación de dosificación farmacéutica sólida de la invención para uso en un método de tratar o mejorar una afección mediada por un receptor opioide que comprende

administrar la formulación de dosificación farmacéutica sólida de la invención a un sujeto en necesidad de tal tratamiento.

[0013] La presente invención también proporciona un método de preparación de una formulación de dosificación farmacéutica sólida de la presente invención que comprende:

- i) mezclar ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico con celulosa microcristalina silicificada, manitol, sílice coloidal y crospóvidos; y
- ii) formar la mezcla seca en una formulación de dosificación sólida.

[0014] La presente invención proporciona además un abuso de disuasión, la composición farmacéutica mono-fásica adecuada para la administración de una sola dosis para el tratamiento de una afección mediada por un receptor opioide que consiste esencialmente en:

- aproximadamente 75 mg de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico;
- aproximadamente 426 mg de celulosa microcristalina silicificada;
- aproximadamente 4,5 mg de sílice coloidal;
- aproximadamente 60 mg de manitol;
- aproximadamente 30 mg de crospovidona; y,
- aproximadamente 4,5 mg por peso de estearato de magnesio,

en donde dicha formulación opcionalmente comprende además

- (i) un recubrimiento de película, y/o
- (ii) al menos un excipiente farmacéutico inerte seleccionado de un agente modificador de la velocidad de disolución farmacéuticamente aceptable, un plastificante farmacéuticamente aceptable, un agente colorante farmacéuticamente aceptable, un opacificante farmacéuticamente aceptable, un antioxidante farmacéuticamente aceptable, un conservante farmacéuticamente aceptable, un aromatizante, un agente neutralizante, un agente de tamponamiento y sus combinaciones.

[0015] La presente invención proporciona además abuso disuasorio, composición farmacéutica mono-fásica adecuada para la administración de una sola dosis para el tratamiento de una afección mediada por un receptor opioide que consiste esencialmente en:

- aproximadamente 100 mg de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico; aproximadamente 568 mg de celulosa microcristalina silicificada;
- aproximadamente 6 mg de sílice coloidal;
- aproximadamente 80 mg de manitol;
- aproximadamente 40 mg de crospovidona; y,
- aproximadamente 6 mg por peso de estearato de magnesio,

en donde dicha formulación opcionalmente comprende además

- (i) un recubrimiento de película, y/o
- (ii) al menos un excipiente farmacéutico inerte seleccionado de un agente modificador de la velocidad de disolución farmacéuticamente aceptable, un plastificante farmacéuticamente aceptable, un agente colorante farmacéuticamente aceptable, un opacificante farmacéuticamente aceptable, un antioxidante farmacéuticamente aceptable, un conservante farmacéuticamente aceptable, un aromatizante, un agente neutralizante, un agente de tamponamiento y sus combinaciones.

Los presentes inventores han descubierto formulaciones farmacéuticas orales sólidas de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico con una estabilidad y vida útil mejoradas y características físico-químicas únicas que pueden disuadir o limitar el abuso del ingrediente activo o la desviación de formulaciones orales. Por lo tanto, las realizaciones proporcionadas por esta divulgación incluyen una formulación farmacéutica disuasiva del abuso de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico. En el presente documento se describe una formulación farmacéutica sólida que comprende ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico y un ingrediente inerte seleccionado de celulosa microcristalina silicificada, dióxido de silicio coloidal, crospovidona (polivinilpirrolidona), polivinilpirrolidona altamente reticulada (PVP), manitol y estearato de magnesio. En una realización específica, esta formulación farmacéutica puede estar sustancialmente o completamente libre de un antagonista opioide separado, tal como naloxona. Una realización relacionada proporciona una formulación farmacéutica que consiste en ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico y un ingrediente inerte seleccionado de celulosa

microcristalina silicificada, dióxido de silicio coloidal, crospovidona, manitol y estearato de magnesio. En el presente documento se describe una formulación farmacéutica sólida que comprende ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico e ingredientes inertes que incluyen celulosa microcristalina silicificada, dióxido de silicio coloidal, crospovidona (polivinilpirrolidona; polivinilpirrolidona altamente reticulada (PVP)), manitol y estearato de magnesio. En una realización específica, esta formulación farmacéutica puede estar sustancialmente o completamente libre de un antagonista opioide separado, tal como naloxona. Una realización relacionada proporciona una formulación farmacéutica que consiste en ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico y los ingredientes inertes celulosa microcristalina silicificada, dióxido de silicio coloidal, crospovidona, manitol, y estearato de magnesio. En el presente documento se describe una formulación de dosificación oral sólida que comprende ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico y un ingrediente inerte seleccionado de celulosa microcristalina silicificada, dióxido de silicio coloidal, crospovidona (polivinilpirrolidona); polivinilpirrolidona altamente reticulada (PVP)), manitol, y estearato de magnesio. En una realización específica, esta formulación de dosificación oral sólida puede estar sustancialmente o completamente libre de un antagonista opioide separado, como la naloxona. Una realización relacionada proporciona una formulación de dosificación oral sólida que consiste en ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico y un ingrediente inerte seleccionado de celulosa microcristalina silicificada, dióxido de silicio coloidal, crospovidona, manitol y estearato de magnesio. En estas formas de realización, las formulaciones de dosificación oral pueden recubrirse, incluidas las recubiertas con azúcar, las recubiertas con gelatina, las recubiertas con película o las recubiertas entéricas mediante técnicas estándar. En el presente documento se describe una formulación de tableta oral que comprende ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico y un ingrediente inerte seleccionado de celulosa microcristalina silicificada, dióxido de silicio coloidal, crospovidona (polivinilpirrolidona); polivinilpirrolidona altamente reticulada (PVP)), manitol y estearato de magnesio. En una realización específica, esta formulación de tableta oral puede estar sustancialmente o completamente libre de un antagonista opioide separado, como la naloxona. Una realización relacionada proporciona una formulación de tableta oral que consiste en ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico y un ingrediente inerte seleccionado de celulosa microcristalina silicificada, dióxido de silicio coloidal, crospovidona, manitol y estearato de magnesio. En estas realizaciones, las formulaciones de comprimidos orales se pueden recubrir, incluso con recubrimiento de azúcar, con recubrimiento de gelatina, con recubrimiento de película o con recubrimiento entérico, mediante técnicas estándar. En el presente documento se describe una formulación de tableta oral recubierta con película que comprende ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico y un ingrediente inerte seleccionado de celulitis microcristalina silicificada, dióxido de silicio coloidal, crospovidona (polivinilpirrolidona; polivinilpirrolidona altamente reticulada (PVP)), manitol y estearato de magnesio, y un recubrimiento de película. En una realización específica, esta formulación de tableta oral recubierta con película puede estar sustancialmente o completamente libre de un antagonista opioide separado, como la naloxona. Una realización relacionada proporciona una formulación de tableta oral recubierta con película que consiste en ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico y un ingrediente inerte seleccionado de celulosa microcristalina silicificada, dióxido de silicio coloidal, crospovidona, manitol y estearato de magnesio y un recubrimiento de película. En estas realizaciones, el recubrimiento de película puede ser un recubrimiento de película acuosa. En el presente documento se describe una composición farmacéutica monofásica, disuasoria del abuso, adecuada para la administración de dosis únicas para tratar o mejorar una afección mediada por un receptor de opioides que consiste esencialmente en aproximadamente 20 mg/dosis a aproximadamente 200 mg/dosis de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico, de aproximadamente 60-80% en peso de celulosa microcristalina silicificada, de aproximadamente 2-8% en peso de sílice coloidal, de aproximadamente 50-90% en peso de manitol, de aproximadamente 20-50% en peso de crospovidona, y de aproximadamente 2-8% en peso de estearato de magnesio. En el presente documento se describe ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico en una formulación oral sólida de esta divulgación para su uso en un método para tratar o mejorar una afección mediada por un receptor de opioides administrando dicha formulación oral sólida de esta divulgación a un sujeto en necesidad de tal tratamiento. En una realización específica, esta administración se puede realizar en ausencia de la administración separada o concurrente de un antagonista opioide, como la naloxona. En realizaciones específicas, estos métodos pueden incluir la administración de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico al sujeto en una cantidad entre 20 mg y 200 mg.

[0016] En realizaciones específicas, estos métodos pueden incluir la administración de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico al sujeto en una cantidad entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 125 mg. En realizaciones específicas, estos métodos pueden incluir la administración de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico al sujeto en una cantidad entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 100 mg. En realizaciones específicas, estos métodos pueden incluir la administración de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-

etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico para el sujeto en una cantidad de aproximadamente 75 mg. En realizaciones específicas, estos métodos pueden incluir la administración de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilfenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico para el sujeto en una cantidad de aproximadamente 100 mg.

[0017] En realizaciones específicas, estos métodos pueden incluir la administración de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazo 1-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico en una formulación de esta descripción al sujeto entre dos administraciones por día y ocho administraciones por día. En realizaciones específicas, estos métodos pueden incluir la administración de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-pro-pionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico en una formulación de esta divulgación al sujeto entre dos administraciones por día y seis administraciones por día. En realizaciones específicas, estos métodos pueden incluir la administración de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico en una formulación de esta descripción al sujeto entre dos administraciones por día y cuatro administraciones por día. En realizaciones específicas, estos métodos pueden incluir la administración de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico en una formulación de esta descripción al sujeto en un régimen de dosificación dos veces al día. En realizaciones específicas, estos métodos pueden incluir la administración de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico en una formulación de esta descripción al sujeto en un régimen de dosificación de una vez al día.

[0018] Este Sumario de la Descripción no pretende ni debe interpretarse como representativos de la plena extensión y el alcance de la presente descripción. Además, las referencias hechas en este documento a "la presente divulgación", o aspectos de la misma, deben entenderse como ciertas realizaciones de la presente divulgación y no deben interpretarse necesariamente como limitantes de todas las realizaciones a una descripción particular. La presente divulgación se presenta en varios niveles de detalle en el Resumen de la Divulgación, así como en los dibujos adjuntos y la Descripción de las realizaciones, y no se pretende ninguna limitación en cuanto al alcance de la presente divulgación, ya sea por la inclusión o por la no inclusión de elementos, componentes, etc. en este Sumario de la Divulgación. Los aspectos adicionales de la presente divulgación se harán más evidentes a partir de la Descripción de Realizaciones, particularmente cuando se toman junto con los dibujos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0019]

La Figura 1 representa el proceso de fabricación para tabletas orales de 75 mg y 100 mg de la presente divulgación.

La Figura 2, muestra gráficos representativos del curso del tiempo del porcentaje acumulativo de recuperación del ingrediente activo en diferentes condiciones de extracción: A, comprimido molido frente al completo; B, 25°C frente a 95° C;

C, agua frente a HCl 0,1M.

DESCRIPCIÓN DE REALIZACIONES ILUSTRATIVAS

[0020] La presente descripción se señala a formulaciones de dosificación sólidas que contienen ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico que disuade o minimiza el abuso o desviación de estas formulaciones, así como los procesos para la preparación y administración de estas formulaciones

[0021] Para los fines de esta descripción, la referencia a "ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico" también significa "ácido 5-[[[2-amino-3-[4-(aminocarbonilo)-2,6-dimetilfenilo]-1-oxopropilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)etilo]amino]metilo]-2-metoxibenzoico", y se pretende que los dos nombres químicos puedan ser utilizados indistintamente. La referencia al "ingrediente activo" incluye ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico, y sus enantiómeros, diastereómeros, racematos, zwitteriones y sales farmacéuticamente aceptables.

[0022] Debido a que el ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico incluye al menos dos centros quirales, puede existir como diastereómeros. Estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales, como la cromatografía preparativa, y pueden prepararse en forma racémica o como diastereómeros individuales por síntesis estereoespecífica o por resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en diastómeros de sus componentes mediante técnicas estándar, como la formación de pares estereoisómeros por formación de sal con un ácido ópticamente activo, como el ácido (-)-di-p-toluóilo-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluóilo-L-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse mediante la formación de ésteres estereoisoméricos o amidas, seguido de la separación cromatográfica y la eliminación del

auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral. Debe entenderse que todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros están incluidos dentro del alcance de cualquier referencia a "ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico" o el "ingrediente activo" en esta descripción.

5 **[0023]** Por ejemplo, la referencia a "ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico" o el "ingrediente activo" incluye específicamente:

10 a) ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico,

b) ácido 5-({[(2S)-2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico,

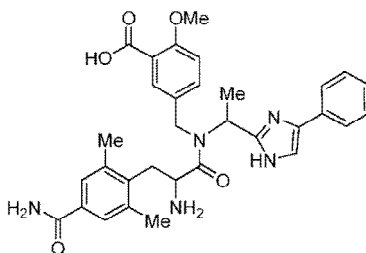
c) ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[(1S)-1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico, y/o

15 d) ácido 5-({[(2S)-2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[(1S)-1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico, así como

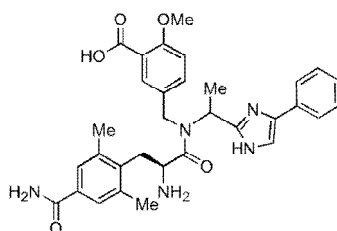
e) sal de ácido hidrobromico, hidródico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, benceno-sulfónico, benceno, benceno, benceno, benzoico, carbónico naftalensulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico o trifluoroacético de cualquiera de estos compuestos,

o
f) una sal de benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio o zinc de cualquiera de estos compuestos.

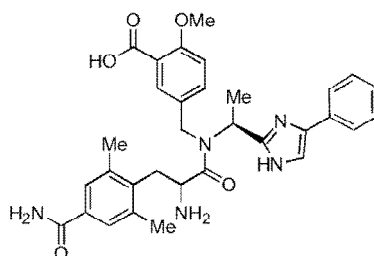
25 **[0024]** De manera similar, la referencia a "ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico" o el "ingrediente activo" incluye específicamente un compuesto que tiene la estructura química:



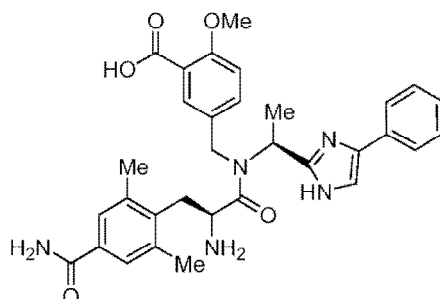
40 y/o



55 y/o



y/o



así como sal de ácido hidrobromico, hidródico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, benceno, sulfónico, benceno, sulfónico, benceno, sulfónico, benceno, sulfónico, benceno, sulfónico, benceno, sulfónico, benceno, sulfónico, bencenosulfónico, 2-naftalensulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, sacarínico o trifluoroacético, o una benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, alumínio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio o sal de zinc o cualquiera de estas estructuras químicas.

[0025] Tal como se utiliza en esta descripción, los términos "sujeto", "paciente", "individual", etc., no pretenden ser limitantes y pueden ser generalmente intercambiados. Es decir, una persona descrita como "paciente" no necesariamente tiene una enfermedad determinada, sino que puede estar simplemente buscando asesoramiento médico.

[0026] Tal como se usa en este documento, los términos "tratar" y "prevenir" no están destinados a ser términos absolutos. El tratamiento puede referirse a cualquier retraso en el inicio, reducción en la frecuencia o severidad de los síntomas, mejoría de los síntomas, mejoría en la comodidad del paciente y/o función gastrointestinal, etc. El efecto del tratamiento puede compararse con un individuo o grupo de personas que no reciben un tratamiento dado, o para el mismo paciente antes o después del cese del tratamiento.

[0027] El término "prevenir" o "mejorar" se refiere a una disminución en la aparición de síntomas de la enfermedad o trastorno del receptor de opioides en un paciente. La prevención o la mejora pueden ser completas (sin síntomas detectables) o parciales, de manera que se observen menos síntomas de los que probablemente se producirían sin tratamiento.

[0028] La frase "trastornos relacionados con receptor de opioide" se refiere a diversos estados de enfermedad de mamíferos, incluyendo, por ejemplo, el dolor y trastornos gastrointestinales tales como síndromes diarreicos, trastornos de la motilidad incluyendo íleo postoperatorio y estreñimiento y dolor visceral incluyendo dolor postoperatorio, síndrome del intestino irritable y trastornos inflamatorios del intestino, como se describe con mayor detalle en la Patente de EE.UU. N° 7.741.356 de Breslin, et al.

[0029] El término "abusivo" o "de manera abusiva" se refiere a los usos de las formulaciones de la presente divulgación más allá de la administración oral, tal como mediante la inyección o inhalación.

[0030] El término "abuso de disuasión", como se usa en el presente documento, se refiere a una formulación que posee características físico-químicas que permiten la utilización terapéutica del ingrediente activo de modulador del receptor opioide mediante la administración oral a un sujeto en necesidad de tal tratamiento con potencial muy limitado para el abuso o mal uso de la formulación, es decir, mediante la extracción e ingestión del ingrediente activo mediante inhalación o inyección.

[0031] El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a esa cantidad del agente terapéutico suficiente para tratar o mejorar la enfermedad o trastorno, como se describe anteriormente. Por ejemplo, para el parámetro dado, una cantidad terapéuticamente efectiva mostrará un aumento o disminución de al menos aproximadamente el 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, o 100%. La eficacia terapéutica también puede expresarse como un aumento o disminución "multiplicada". Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede tener al menos un efecto de 1,2 veces, 1,5 veces, 2 veces, 5 veces o más sobre un valor de control. La eficacia terapéutica relacionada con el síndrome del intestino irritable, de preferencia el síndrome del intestino irritable con diarrea predominante, se puede expresar en las mediciones del peor dolor abdominal (WAP) o en la puntuación de la consistencia de las heces (Escala de Bristol Stool o BSS).

[0032] El término "formulación de dosificación sólida", como se usa en este documento incluye tabletas, cápsulas,

píldoras y similares, y pueden estar presentes como composiciones convencionales o de liberación prolongada.

[0033] La terminología usada en este documento pretende describir realizaciones particulares y no pretende ser limitante. Como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales, a menos que el contenido y el contexto indiquen claramente lo contrario. Así, por ejemplo, una referencia a "un marcador" incluye una combinación de dos o más de estos marcadores. A menos que se defina lo contrario, se debe entender que todos los términos científicos y técnicos tienen el mismo significado que se usa comúnmente en la técnica a la que pertenecen. A los fines de la presente divulgación, los siguientes términos se definen a continuación.

[0034] Además, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. De manera similar, "comprenden", "que comprende", "comprendiendo", "incluyen", "incluye" y "incluyendo" son intercambiables y no pretenden ser limitativos.

[0035] Ha de entenderse además que, cuando las descripciones de diversas realizaciones usan el término "que comprende", los expertos en la técnica entenderán que en algunos casos específicos, una forma de realización puede ser descrita alternativamente mediante el uso del lenguaje "que consiste esencialmente en" o "que consiste en."

[0036] En algunas formas de realización relacionadas con el tratamiento de trastornos relacionados con los receptores opioides, la dosis de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico que puede incorporarse en las formulaciones de la presente divulgación depende de la dosis de tratamiento que se desee administrar y puede variar de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico. En otras realizaciones, la dosis del ingrediente activo puede variar de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 125 mg. En algunas realizaciones, la dosis del ingrediente activo en las formulaciones de esta descripción está entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 200 mg, por ejemplo, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg o 200 mg de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxibenzoico. En una realización, la dosis es aproximadamente 75 mg de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico. En otra realización, la dosis es aproximadamente 100 mg de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico. En otra realización, la dosis es aproximadamente 50 mg de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico. En otra realización más, la dosis es aproximadamente 150 mg de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico. En otra realización más, la dosis es aproximadamente 37,5 mg de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilfenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico.

[0037] La proporcionalidad de la dosis se produce cuando los aumentos de la dosis administrada se acompañan de incrementos proporcionales en un parámetro farmacocinético. Las formulaciones de dosificación de la presente divulgación se diseñan preferiblemente como una formulación proporcional a la dosis en el intervalo de 25 mg a 100 mg del ingrediente activo de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico.

[0038] Las formulaciones disuasorias de abuso de la presente invención incluyen formulaciones farmacéuticas sólidas que contienen:

- de aproximadamente el 5-20% en peso de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilfenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico, preferiblemente de aproximadamente 10-15% en peso de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilfenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico, preferiblemente aproximadamente 12,5% en peso de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico;
- de aproximadamente 60-80% en peso de celulosa microcristalina silicificada (celulosa microcristalina silicificada USP; celulosa microcristalina asociada íntimamente y partículas de dióxido de silicio coloidal; en un ejemplo preferido, celulosa microcristalina silicificada de alta densidad "HD-90"); preferiblemente de aproximadamente 65-75% en peso de celulosa microcristalina silicificada, preferiblemente aproximadamente 71% en peso de celulosa microcristalina fina de sílice;
- de aproximadamente 0,45-1,0% en peso de un deslizante, por ejemplo, sílice coloidal, preferiblemente de aproximadamente 0,55-0,95% en peso de sílice coloidal, en una realización preferida, aproximadamente 0,65% -0,85% en peso de sílice coloidal, en otra preferida realización, aproximadamente 0,75% en peso de

silíce coloidal;

- de aproximadamente 1-20% en peso de manitol (manitol, USP), preferiblemente de aproximadamente 5-15% en peso de manitol, en una realización preferida, aproximadamente 7,5%-12,5% en peso de manitol, en otra realización preferida, aproximadamente 10% en peso de manitol;
- de aproximadamente 2 a 8% en peso de crospovidona (modificación altamente reticulada de polivinilpirrolidona (PVP)), preferiblemente de aproximadamente 3 a 7% en peso de crospovidona, en una realización preferida, aproximadamente 4 a 6% en peso de crospovidona, en otra realización preferida, aproximadamente 5% en peso de crospovidona; y,
- de aproximadamente 0,45-1% en peso de estearato de magnesio (estearato de magnesio USP), preferiblemente de aproximadamente 0,55-0,95% en peso de estearato de magnesio, en una realización preferida, aproximadamente 0,65%-0,85% en peso de estearato de magnesio, en otra realización preferida, aproximadamente el 0,75% en peso de estearato de magnesio.

[0039] En algunas realizaciones, las formulaciones de dosificación farmacéuticas sólidas disuasorias de abuso están recubiertas con un recubrimiento de película. En algunas realizaciones, el recubrimiento es un recubrimiento de película independiente del pH soluble en agua. Dicho recubrimiento permite la desintegración inmediata para una liberación rápida y activa de los contenidos de la formulación de dosificación sólida. Uno de estos recubrimientos disponibles en el mercado, útil en las formulaciones de dosificación sólidas de la presente divulgación, es Opadry (RTM), y preferiblemente Opadry II (RTM). En realizaciones específicas, las formulaciones farmacéuticas sólidas disuasorias de abuso incluyen un recubrimiento de película presente en una cantidad de aproximadamente 0,5-5,5% en peso de recubrimiento de película, preferiblemente de aproximadamente 1-5% en peso de recubrimiento de película, en una realización preferida, aproximadamente 2-4% en peso de recubrimiento de película, en otra realización preferida, aproximadamente 3% en peso de recubrimiento de película.

[0040] En algunos casos, los fármacos agonistas de receptores de opioides se han formulado y comercializado con un antagonista opioide (tales como la naloxona, un antagonista opioide), para hacer resistente el abuso de formulación. La presente invención también se basa, al menos en parte, en el sorprendente descubrimiento de que las formulaciones de la presente divulgación tienen características disuasorias del abuso. Por ejemplo, dicha formulación no es manipulable, lo que limita la facilidad de aislamiento y la purificación de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico de la formulación. Por lo tanto, en realizaciones específicas de la presente divulgación, las formulaciones están sustancialmente libres de naloxona. En realizaciones relacionadas de la presente divulgación, las formulaciones están completamente libres de naloxona. Tales formulaciones son ventajosas porque pueden proporcionar una disuasión eficaz contra el abuso en ausencia de naloxona.

[0041] Las formulaciones también pueden incluir opcionalmente un agente modificador de tasa de disolución aceptable farmacéuticamente inerte, un plastificante farmacéuticamente aceptable, un agente colorante farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, FD&C Blue #1), un opacificante farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, dióxido de titanio), antioxidantes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, acetato de tocoferol), un conservante farmacéuticamente aceptable, aromatizantes (por ejemplo, sacarina y menta), agentes neutralizantes (por ejemplo, hidróxido de sodio), agentes de tamponamiento (por ejemplo, fosfato de sodio monobásico o tribásico), o combinaciones de los mismos. Preferiblemente, estos componentes están presentes individualmente en no más de aproximadamente el 1% del peso final de la formulación, pero la cantidad puede variar dependiendo de los otros componentes de la formulación.

[0042] Para la preparación de formulaciones de la presente divulgación, tales como comprimidos, ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico se mezcla con uno o más excipientes farmacéuticos para formar una composición de preformulación sólida que contiene, en realizaciones preferidas, una mezcla homogénea de excipiente(s) con el ingrediente activo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como "homogéneas", se entiende que el ingrediente activo se dispersa uniformemente en toda la composición, de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces, como tabletas o cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contiene, por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 200 miligramos del ingrediente activo.

[0043] De acuerdo con una realización, una formulación de dosificación sólida de la presente divulgación se prepara por:

- i) mezclado de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico con los excipientes inertes farmacéuticamente aceptables: celulosa microcristalina silicificada, manitol, silíce coloidal y crospovidona;
- ii) combinación de la mezcla anterior con la adición de estearato de magnesio;
- iii) comprimir la mezcla seca en tabletas de tamaño adecuado o rellenar en cápsulas.

[0044] Según otra forma de realización, una formulación de dosificación sólida se prepara mediante compresión directa, por:

- 5 i) mezclado de 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico con la celulosa microcristalina silicificada de excipientes inertes farmacéuticamente aceptables, manitol, sílice coloidal y crospovidona;
 ii) lubricar la mezcla mediante la adición de estearato de magnesio;
 10 iii) comprimir la mezcla en tabletas de tamaño adecuado.

[0045] Según otra realización, las cápsulas se pueden formular por:

- 15 i) mezclado de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico con la celulosa microcristalina silicificada de excipientes inertes farmacéuticamente aceptables, manitol, sílice coloidal y crospovidona;
 ii) lubricar la mezcla mediante la adición de estearato de magnesio,
 iii) rellenar la mezcla en cáscaras de cápsulas.

[0046] Según otra realización, las cápsulas también pueden formularse por:

- 20 i) mezclado de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico con la celulosa microcristalina silicificada de excipientes inertes farmacéuticamente aceptables, manitol, sílice coloidal y crospovidona;
 ii) comolido de la mezcla anterior,
 25 iii) agregación del estearato de magnesio para lubricar la mezcla,
 iv) rellenar la mezcla en las carcasas de las cápsulas.

[0047] Según otra realización, los comprimidos también pueden formularse por:

- 30 i) mezclado de 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico con la celulosa microcristalina silicificada de excipientes inertes farmacéuticamente aceptables, manitol, sílice coloidal y crospovidona;
 ii) comolido de la mezcla anterior,
 35 iii) agregación del estearato de magnesio para lubricar la mezcla,
 iv) comprimido de la mezcla en tabletas.

[0048] En estas realizaciones de la preparación de las formulaciones de dosificación de la presente divulgación, los comprimidos o cápsulas pueden estar revestidas de película y/o envasadas a granel o en envases de dosificación unitaria (es decir, envases blister).

40 **[0049]** El ingrediente activo en las formulaciones de la presente divulgación son moduladores de receptores opioides útiles. En particular, ciertos compuestos son agonistas de receptores opioides útiles en el tratamiento o la mejora de afecciones tales como dolor y trastornos gastrointestinales. Los ejemplos de dolor incluyen, entre otros, dolor mediado centralmente, dolor mediado periféricamente, dolor relacionado con lesiones estructurales o blandas, dolor relacionado con la inflamación, dolor progresivo relacionado con la enfermedad, dolor neuropático y dolor agudo como el causado por una lesión aguda, trauma o cirugía, y dolor crónico como el causado por condiciones de dolor neuropático, neuropatía periférica diabética, neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, síndromes de dolor post-accidente cerebrovascular o cefaleas en racimos o migraña. El ingrediente activo en las formulaciones de la presente divulgación es preferiblemente útil para tratar o mejorar el dolor abdominal. Los ejemplos de trastornos gastrointestinales incluyen, pero no se limitan a, síndromes diarreicos, trastornos de la motilidad como el síndrome del intestino irritable que incluye diarrea predominante, estreñimiento o síndrome del intestino irritable alternante, y dolor visceral y diarrea asociada con enfermedad inflamatoria del intestino que incluye colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn.

55 **[0050]** Los ejemplos de trastornos gastrointestinales en donde el ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico puede ser útil, incluye estreñimiento, síndrome del intestino irritable predominante, íleo postoperatorio y estreñimiento, que incluye, entre otros, el estreñimiento asociado con el tratamiento de la enfermedad crónica con opiáceos. La modulación de más de un subtipo de receptor de opioides también es útil de la siguiente manera: un compuesto que es un agonista de mu O mixto y un antagonista de delta O puede tener propiedades antidiarreicas sin estar profundamente estreñidas. Un compuesto que es un agonista de mu O y delta o agonista es útil en casos de diarrea severa que son refractarios al tratamiento con agonistas de mu O puros, o tiene utilidad adicional en el tratamiento del dolor visceral asociado con inflamación y diarrea.

65 **[0051]** La dosis diaria de una formulación de dosificación sólida de la presente divulgación puede ser una dosis que es terapéuticamente eficaz para el tratamiento del síndrome del intestino irritable, preferiblemente síndrome del

intestino irritable de diarrea predominante, en el que un paciente tiene una disminución promedio de puntuaciones diarias de WAP de la línea de base de WAP del paciente (por ejemplo, una puntuación de WAP de referencia de $\geq 3,0$ (en una escala de calificación numérica de 0-10, donde 0 indica que no hay dolor y 10 de dolor imaginable) de aproximadamente $\geq 10\%$, preferiblemente una disminución en la puntuación de WAP de aproximadamente $\geq 20\%$, más preferiblemente una disminución en la puntuación WAP de aproximadamente $\geq 30\%$. La dosis diaria de una formulación de dosificación de la presente divulgación puede ser una dosis terapéuticamente eficaz para el tratamiento del síndrome del intestino irritable, preferiblemente síndrome del intestino irritable de diarrea predominante, en donde un paciente alcanza una puntuación BSS promedio (en donde 1 equivale a heces duras y grumosas y 7 equivale a heces líquidas acuosas) de entre 2 y 5, preferiblemente 3 o 4.

[0052] La dosis diaria de una formulación de dosificación sólida de la presente divulgación se puede variar en un amplio intervalo de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 7000 mg del ingrediente activo por adulto humano por día; preferiblemente, la dosis estará en el intervalo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2100 mg del ingrediente activo por adulto humano por día. Para la administración oral, las formulaciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos recubiertos con película que contienen aproximadamente 75, aproximadamente 100 o aproximadamente 200 miligramos, más preferiblemente aproximadamente 75 o aproximadamente 100 miligramos, del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al sujeto a ser tratado. Ventajosamente, las formulaciones de dosificación de la presente divulgación se pueden administrar en una sola dosis diaria o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Si se administra dos veces al día, cada dosis se puede administrar de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 12 horas por día, preferiblemente de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 12 horas por día, preferiblemente de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 12 horas por día, preferiblemente de aproximadamente 10 horas aparte por día, o preferiblemente alrededor de 12 horas de diferencia por día. En estas realizaciones preferidas, la dosis diaria total se administra dos veces al día.

[0053] En ciertas realizaciones, estos métodos pueden incluir la administración de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico en una formulación de esta divulgación al sujeto en un régimen de dosificación de días alternos (qod), o en un régimen de dosificación de tres veces por semana, o en un régimen de dosificación de dos veces por semana, o en un régimen de dosificación de una vez por semana.

[0054] En ciertas realizaciones, estos métodos pueden incluir la administración de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico en una formulación de esta descripción al sujeto a un régimen de dosificación dos veces al mes, o en un régimen de dosificación una vez al mes.

[0055] En ciertas realizaciones, estos métodos pueden incluir la administración de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico en una formulación de esta descripción al sujeto en un régimen de dosificación según sea necesario (prn).

[0056] Por lo tanto, una forma de realización proporcionada por esta descripción es una formulación de la presente descripción para su uso en un método para tratar o mejorar un trastorno relacionado con el receptor opioide mediante la administración de dicha formulación de la presente descripción a un sujeto en necesidad de tal tratamiento. En una realización, esta administración se puede realizar en ausencia de la administración separada o concurrente de la naloxona antagonista opioide. En realizaciones específicas, estos métodos pueden incluir la administración de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico para el sujeto en una cantidad entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 200 mg, preferiblemente aproximadamente 75, aproximadamente 100 o aproximadamente 200 miligramos, más preferiblemente aproximadamente 75 o unos 100 miligramos.

[0057] En otra realización, esta administración puede hacerse en ausencia de, antes de, o simultáneamente con, la administración de alimentos. En una realización, el ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico se administra al sujeto con una o más comidas diarias, más preferiblemente con el desayuno y la cena.

[0058] Otra realización de la descripción se refiere a cualquiera de las formulaciones de la presente divulgación para su uso en el tratamiento o mejora de una afección mediada por un receptor opioide, por ejemplo, cualquier dolor y trastornos gastrointestinales descritos en el presente documento, preferiblemente tal como síndromes diarreicos, trastornos de la motilidad que incluyen íleo y constricción postoperatorios, y dolor visceral que incluye dolor postoperatorio, síndrome del intestino irritable y trastornos inflamatorios del intestino.

[0059] Otra realización de la descripción se refiere a la utilización de cualquiera de las formulaciones de la presente divulgación en la preparación de un medicamento para el tratamiento o mejora de una afección mediada por un receptor opioide, por ejemplo dolor y trastornos gastrointestinales descritos aquí, tales como síndromes diarreicos, trastornos de la motilidad que incluyen íleo y estreñimiento postoperatorio, y dolor visceral que incluye dolor postoperatorio, síndrome del intestino irritable y trastornos inflamatorios del intestino.

[0060] La divulgación descrita ahora generalmente se entenderá más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen meramente a efectos de ilustración de ciertos aspectos de las realizaciones de la presente descripción. Los ejemplos no pretenden limitar la divulgación, ya que un experto en la técnica reconocerá por las enseñanzas anteriores y los siguientes ejemplos que otras técnicas y métodos pueden satisfacer las reivindicaciones y pueden emplearse sin apartarse del alcance de la divulgación reivindicada.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Descripción y composición de dos formulaciones de divulgación

Descripción de la forma de dosificación

[0061] El ingrediente activo, el ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico se formuló en forma de comprimidos recubiertos con película de 75 mg y 100 mg. La formulación estaba compuesta por ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilfenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico y los componentes inactivos enumerados en la Tabla 1.

Composición

[0062]

Tabla 1: Composición de tabletas, 75 mg y 100 mg

Estándar de componente y calidad (y grado)	Función	Fuerza (reivindicación de etiqueta)			
		75 mg		100 mg	
		Cantidad por mg	%	Cantidad por mg	%
Ingrediente activo	Activo	75	12,5	100	12,5
Celulosa microcristalina silificada (HD90) (NF, Ph. Eur.)	Relleno	426	71,0	568	71,0
Silice coloidal (NF, Ph. Eur.)	Gligant	4,5	0,75	6	0,75
Manitol (USP), Ph. Eur.)	Relleno	60	10,0	80	10,0
Crospovidona (PolyP XL10) (NF, Ph. Eur.)	Desintegrante	30	5,0	40	5,0
Estearato de magnesio (NF, Ph. Eur.)	Lubricante	4,5	0,75	6	0,75
Peso de tableta nominal	--	600	100	800	100
Opadry II 85F18422 (Especificación de empresa)	Recubrimiento de película	18	3,0	24	3,0
Agua purificada, USP	Disolvente de recubrimiento de película	-- ^a	--	-- ^a	--
Total	--	618	--	824	--

^a Eliminación durante el procesamiento

Ejemplo 2 - Descripción de un proceso de fabricación (y controles de proceso)

[0063] El diagrama de flujo para el método de fabricación para los comprimidos orales de 75 y 100 mg se presentan en la Figura 1.

Descripción del proceso de fabricación de la Figura 1.

[0064]

1. Cribar la celulosa microcristalina silicificada, manitol, crospovidona y sílice coloidal a través de una pantalla de malla 20 y estearato de magnesio a través de una pantalla de malla 30.

2. Transferir lo siguiente a un recipiente de 650-L: la mitad de la celulosa microcristalina silicificada, todo el ingrediente activo, manitol, sílice coloidal, crospovidona y la mitad restante de celulosa microcristalina silicificada. Mezclar a 12 rpm durante 10 minutos. Añadir el estearato de magnesio, mezclar a 12 rpm durante 5 minutos y la muestra.

3. Comprimir las tabletas con una prensa de tabletas Stoke 34D o similar con una velocidad de 35-45 rpm. Recoger muestras a lo largo de la ejecución de compresión.

4. Preparar la suspensión de recubrimiento dispersando el Opadry II 85F18422 en agua y mezclar. Aplicar la suspensión de recubrimiento con una pistola rociadora a 300 g/min en un revestidor Accela Cota de 48 pulgadas con los siguientes parámetros:

Tabla 2: Parámetro de revestimiento de tabletas

Parámetro de recubrimiento	Ajuste
Nº de deflectores	4
Número de pistolas de aspersión	4
Aparato de aspersión	Schlick (Módulo 9347-1535 con ajustes de patrón y atomización)
Diámetro de boquilla/Cabezal de aire	1,2 mm/Tapa de aire 4 mm
Sistema de entrega	Bomba peristáltica
Distancia de pistola a cama ^a	9" (8-11")
Vel. de entrega de punto de ajuste ^a	300 ± 50 g/min/4 pistolas
Velocidad de proceso ^a	4,5 (4 - 8) rpm
Aire de atomización	30 ± 5 psi
Aire de patrón ^a	25 ± 5 psi
Temperatura del aire de entrada ^a	60 ± 10°C
Volumen de aire (entrada) ^a	1500 ± 500 cfm
Línea de guía solo - ajustar según se requiera para lograr un proceso adecuado de recubrimiento	

5. Enfríe las tabletas y guárdelas en recipientes de polietileno de alta densidad (HDPE) etiquetados y tarados forrados con bolsas de polietileno dobles con amarres.

6. Prepare el empaque final en ampollas ACLAR o botellas de HDPE.

Ejemplo 3 - Evaluación de la responsabilidad de abuso de la formulación oral

[0065] Se realizó una evaluación de responsabilidad por abuso en monos rhesus para determinar las dosis y los niveles de exposición sistémicos después de la administración intravenosa aguda de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico que proporcionaría un estímulo discriminativo en monos acondicionados con morfina y efectos de refuerzo positivos (autoadministración) en monos condicionados con heroína. Los estudios discriminatorios de fármacos revelaron que los monos entrenados con morfina discriminaron entre solución salina y una dosis intravenosa de ≥10 mg/kg de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico. Los estudios de autoadministración revelaron que en monos condicionados a autoadministrarse heroína, ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico (3,2 mg/kg/IV en infusión) proporcionó refuerzo para la autoadministración. Sin embargo, 1 mg/kg no produjo ninguna señal en primates condicionados con morfina o heroína.

[0066] Por lo tanto, al menos en animales, la administración oral de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico no produce efectos en el SNC que son prototípicos de los medicamentos de abuso. Sin embargo, la administración parenteral parece producir estos efectos. Por lo general, cuando se observa este patrón de efectos en animales, se recomienda realizar un estudio de potencial de abuso en un laboratorio humano utilizando tanto la ruta terapéutica (es decir, la oral) como la ruta IV, lo que representaría un "escenario del peor de los casos".

[0067] Además la recomendación para llevar a cabo estudios *in vitro* para determinar la facilidad y la viabilidad de preparar el ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico por abuso a través de vías de administración alternativas como inyección o inhalación (p. ej., estudios de capacidad de extracción/manipulación *in vitro*). Esto es consistente con el borrador

"Guidance for Industry: Assessment of Abuse Potential of Drugs" (FDA, 2010). Este ejemplo describe los hallazgos de dichos estudios de capacidad de extracción/manipulación *in vitro*.

[0068] De acuerdo con la guía de la FDA, se diseñaron una serie de estudios de evaluación de laboratorio *in vitro* para explorar el potencial de abuso de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilfenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico. Las áreas específicas que se identificaron para la evaluación de laboratorio fueron las siguientes:

- Manipulaciones físicas y efectos de pretratamiento.
- Extracciones de disolventes acuosos y orgánicos.
- Evaluaciones de jeringabilidad
- Evaluaciones simuladas de fumar

[0069] Los experimentos de laboratorio fueron dirigidos hacia los resultados que podrían producir producto manipulado adecuado para la administración por vías alternativas de administración, incluyendo inyección, administración intranasal y fumar. El diseño del experimento comenzó con una consideración de las propiedades físicas y químicas del ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico y excipientes de formulación. El perfil de solubilidad del ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico se ha caracterizado por variar desde "ligeramente soluble" (1-10 mg/mL) en agua a "escasamente soluble" 10-33 mg/mL en soluciones tamponadas ácidas de pH 2 a (100-1000 mg/mL) "libremente solubles" en una solución de 0,1N NaOH. En consecuencia, un grupo central de evaluaciones de laboratorio se dirigió a experimentos que caracterizaron la "capacidad de extracción" de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico de la matriz de formulación. La formulación probada fueron las tabletas de 75 mg y 100 mg descritas en el Ejemplo 1, Tabla 1.

[0070] La primera fase del estudio consistió en la evaluación de la formulación para facilidad de manipulación física (por ejemplo, trituración, eliminación de revestimiento de película, y pretratamientos), extractabilidad con disolventes acuosos y orgánicos seleccionados, los efectos de la filtración en los resultados del ensayo, experimentos de fumar simulados, y jeringabilidad.

[0071] Se determinó que primeras evaluaciones de fase de manipulaciones físicas (evaluaciones de corte/trituración/molienda, tratamiento previo por congelación y el calentamiento, y la eliminación de revestimiento), y los experimentos de fumar simulados proporcionan un cuerpo claro y completo de los datos en estos temas y no se necesitaron más evaluaciones. Las evaluaciones de extracción de la primera fase proporcionaron una base para un segundo estudio de fase formal de extracciones de esta formulación.

[0072] Todas las evaluaciones de estas formulaciones de comprimidos se realizaron con la tableta de dosificación de 100 mg del ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico (peso total de la tableta = 824 mg) con la excepción de los experimentos de manipulación física y el estudio de curso de tiempo que se realizaron con la tableta de fuerza de 75 mg. Las dos concentraciones de dosis son proporcionales a la dosis en relación con los excipientes (mezcla común) y tienen el mismo recubrimiento.

[0073] Para asegurar la producción de datos fiables, precisos, el diseño experimental de protocolos de laboratorio incluyó los siguientes elementos: el uso de réplicas suficientes para evaluar la variabilidad del método; inclusión de controles para comparación cuando sea apropiado; investigación sobre una amplia gama de condiciones químicas y físicas; verificación de métodos analíticos; y uso de laboratorios independientes a los que se hayan transferido metodologías validadas.

A. Manipulaciones físicas y pretratamientos

[0074] La facilidad de corte y trituración de las tabletas se evaluó con una gama de artículos para el hogar fácilmente disponibles, incluyendo las cuchillas de afeitar, cucharas, alicates, trituradoras de tabletas, martillo, rodillo, y el mortero y mano de mortero. También se evaluó el efecto del pretratamiento de comprimidos mediante la congelación a -20°C o el calentamiento a 100°C. La eliminación del revestimiento se evaluó frotando los comprimidos con toallas de papel húmedas.

Resumen de resultados y discusión

[0075] Aunque los comprimidos fueron ligeramente difíciles de "partir", aplastando fácilmente podría lograrse con una variedad de herramientas comunes del hogar. La congelación o calentamiento del horno de las tabletas no afectó la "capacidad de trituración" de la tableta. La eliminación del revestimiento se podría realizar fácilmente con una toalla de papel húmeda.

B. Extracciones

Extracción de disolvente

5 **[0076]** Los experimentos diseñados para simular la preparación de los comprimidos para inyección se realizaron extrayendo un solo comprimido en polvo o intacto a 25°C con 10 mL de disolvente durante 15, 30 y 60 minutos con disolventes de base acuosa y orgánica (agua, HCl 0,1 M, etanol, hexano, tampón de pH 2,0, tampón de pH 4,0, tampón de pH 7,0, tampón de pH 10,0, solución salina, etanol al 10%, acetona y alcohol isopropílico). Las extracciones de agua y etanol se repitieron a 95°C.

10 *Resumen de resultados y discusión*

15 **[0077]** Recuperaciones por ciento de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico para extracciones con solventes a 25°C eran variables con el tipo de solvente. Los disolventes acuosos fueron más eficientes que los disolventes orgánicos no polares (por ejemplo, hexano). Los disolventes ácidos y básicos eran más eficientes que el agua o el etanol. Se observó inesperadamente altas recuperaciones inusuales de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico para el alcohol isopropílico (80% a 60 minutos/25°C, tableta molida) y agua (118% a 60 minutos/95°C). Se observó que estos experimentos se llevaron a cabo con partes alícuotas sin filtrar, dando lugar a la sospecha de que las partículas no disueltas de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico se estaba transfiriendo y disolviendo en el medio de HPLC durante el análisis, lo que provocó falsamente el verdadero porcentaje de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico en proceso de disolución (extracción).

25 Efectos de la filtración sobre ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico extraíble

30 **[0078]** Con la sospecha de que las extracciones no filtrados pueden ser una combinación de ácido (disuelto) 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico verdadero extraído y suspensiones de material no disuelto, se realizaron extracciones adicionales para determinar el efecto de la filtración. Los extractos se filtraron primero a través de filtros de PTFE de 0,45 µm antes del análisis por HPLC. Las tabletas individuales enteras y molidas se extrajeron a 25°C con 10 mL de disolvente durante 15, 30 y 60 minutos con agua, acetona, alcohol isopropílico, etanol, tampón de pH 2,0, tampón de pH 4,0, tampón de pH 7,0, tampón de pH 10,0.

35 *Resumen de resultados y discusión*

40 **[0079]** La adición de la etapa de filtración redujo las recuperaciones para todos los disolventes. Los mayores descensos se observaron con los disolventes orgánicos. Una comparación del porcentaje de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico extraído para tabletas molidas a los 60 minutos (25°C con 10 mL de disolvente) se muestra en la Tabla 3, a continuación. Claramente, las partículas no disueltas llevaron a estimaciones falsamente incrementadas de recuperación de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilfenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico y dispersión considerable en determinaciones individuales.

45 Tabla 3. Comparación del porcentaje de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilfenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico extraído de tabletas molidas

Solvente	% Recuperación, Sin Filtrado	% Recuperación, Filtrado
Agua	63	38
Acetona	30	2
Alcohol isopropílico	80	0
Etanol	52	5
Tampón de pH 2	103	36
Tampón de pH 4	58	12
Tampón de pH 7	81	22
Tampón de pH 10	100	33

60 **C. Jeringa**

65 **[0080]** Se realizaron experimentos para determinar la inyectabilidad de extractos de tableta. Estas evaluaciones se realizaron en el resto de las soluciones (después de la eliminación de alícuotas para la determinación del porcentaje de recuperación de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilfenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico) producida en las extracciones de la primera fase a 25°C. Las soluciones se aspiraron en jeringas desechables equipadas con 25 agujas de calibre.

Resumen de resultados y discusión

5 **[0081]** Todas las soluciones se cargan con éxito en jeringas desechables equipadas con una aguja de calibre 25 lo que indica que soluciones extraídas no ofrecieron resistencia a la jeringuilla.

D. Evaluación de fumar simulada

10 **[0082]** Fumar de forma simulada el ingrediente activo se evaluó mediante el calentamiento de suelo o comprimidos intactos en un tubo de ensayo equipado con un aparato que recogió ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-
 15 fenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico vaporizado. Cuando se aplicó calor de un bloque de calentamiento al tubo de ensayo sellado, se extrajo aire a través del tubo y sobre la superficie del producto calentado. El aire salía a través de un cartucho colector (cartucho C18 Sep-Pak) situado sobre el
 20 producto calentado. El producto se calentó a 225°C hasta que el material se chamuscó (por lo general, aproximadamente 5 minutos). Las muestras se calentaron durante un total de 10 minutos. Además, el ácido 5-({[2-
 25 amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico se trató de la misma manera. La capacidad del aparato para recoger el ácido 5-({[2-amino-3-(4-
 caramoamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico vaporizado se verificó con una serie de pruebas que involucraron el paso de una solución estándar de ácido 5-({[2-
 amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-mino}-metilo)-2-metoxi-benzoico a través del cartucho, y pruebas de "avance" con cartuchos conectados en serie. Recuperaciones de cantidades estándar del material de referencia del ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-
 [1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico atrapado por el colector eran esencialmente cuantitativas. También se intentó calentar los comprimidos de tierra e intactos con un soplete a temperaturas extremadamente altas, seguido de la recolección de material vaporizado con un colector de burbujas.

30 **[0083]** El tostado y la carbonización fueron evidentes cuando las tabletas y el producto molido se calentaron a 225°C en el bloque calefactor o a calor extremo con un soplete. No se detecta ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-
 35 dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico se vaporizó de tabletas molidas o intactas cuando se calentó por cualquiera de los métodos. Solo trazas extremadamente menores de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-
 metilo)-2-metoxi-benzoico se vaporizó cuando se purificó ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico

E. Extracción de disolvente acuoso

40 **[0084]** Extracciones de pequeño volumen se llevaron a cabo con varios disolventes de uso doméstico y tampones para simular procedimientos de extracción que podrían ser utilizados para la preparación de soluciones para inyección. Las extracciones se realizaron en seis réplicas de tabletas molidas e intactas a 25°C y 95°C con 10 mL de
 45 disolvente durante 10 minutos. Las extracciones se agitaron en un agitador orbital a 100 rpm, y luego se retiraron partes alícuotas y se filtraron con filtros de PTFE de 0,45 µm para el análisis de HPLC. Los disolventes utilizados en estas evaluaciones fueron agua, solución salina, vinagre, HCl 0,1 M, etanol al 10%, etanol al 40%, tampón de pH 2,0, tampón de pH 4,0, tampón de pH 7,0 y tampón de pH 10,0. Los resultados se expresaron en la Tabla 4 a continuación como % de recuperación (% de afirmación de etiqueta) y como concentración (mg/mL).

*Sumario de resultados y discusión***[0085]**

50 Tabla 4. Resumen de los resultados medios (n = 6) se muestra en la tabla a continuación.

Disolvente	°C Temp	% de recuperación, molido	% de recuperación, intacto	Conc. (mg/mL), molido	Conc. (mg/mL), Intacto
Agua	25	22,1	16,4	2,2	1,6
	95	39,9	38,7	4,0	3,9
Salina	25	13,7	17,0	1,4	1,7
	95	38,9	61,4	3,9	6,1
Vinagre	25	80,0	24,2	8,0	2,4
	95	77,7	77,9	7,8	7,8
0,1M HCl	25	33,5	50,1	3,3	5,0
	95	65,4	59,6	6,5	6,0
10% de etanol	25	19,3	12,6	1,9	1,3
	95	80,9	70,8	8,1	7,1
40% de etanol	25	23,9	27,9	2,4	2,8
	95	91,6	64,6	9,2	6,5
tampón de pH 2	25	56,1	32,7	5,6	3,3
	95	67,5	73,2	6,8	7,3
tampón de pH 4	25	8,8	8,1	0,9	0,8
	95	27,8	24,2	2,8	2,4
tampón de pH 7	25	10,8	14,7	1,1	1,5
	95	41,3	40,0	4,1	4,0
tampón de pH 10	25	38,5	38,3	3,9	3,8
	95	83,9	65,4	8,4	6,5

[0086] Aunque no existe una considerable variabilidad entre los distintos recipientes, en general, la cantidad media de liberación de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamóilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico (% de recuperación) fue comparable entre los comprimidos molidos e intactos. Como se esperaba, la extracción en condiciones cercanas a la ebullición (95°C) incrementó la liberación del fármaco. Los disolventes más eficientes para la extracción (>50%) de las tabletas molidas a 25°C fueron vinagre y tampón de pH 2. A temperatura elevada, los disolventes que permitieron una recuperación >50% para el producto molido fueron vinagre, HCl 0,1 M, etanol al 10%, etanol al 40%, tampón de pH 2 y tampón de pH 10. El extracto de concentraciones de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamóilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxibenzoico de los comprimidos molidos e intactos en todas las condiciones varió de 0,8 mg/mL a 9,2 mg/mL.

F. Extracción de disolventes orgánicos

[0087] Esta serie de extracciones se realizó de una manera similar como las extracciones de disolventes acuosos descritos anteriormente. Las tabletas molidas e intactas se extrajeron en 10 mL de disolvente durante 10 minutos en un agitador orbital a 100 rpm. Se retiraron alícuotas y se filtraron con filtros de PTFE de 0,45 µm para el análisis de HPLC. Los disolventes utilizados en estas evaluaciones fueron etanol al 95%, alcohol isopropílico, acetona y hexano.

Resumen de resultados y discusión

[0088] La extracción orgánica con disolvente de las tabletas era ineficiente (<10%) en todas las condiciones. El disolvente más eficiente utilizado en esta evaluación fue un 95% de etanol que proporcionó un % de recuperación promedio de 8,2% de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamóilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico (rango, 6,0%-10,3%).

G. Evaluación de la jeringa

5 [0089] Las soluciones extraídas que quedan de las extracciones acuosas se evaluaron para determinar la capacidad de jeringa. En esta evaluación, se utilizó una jeringa de 10 mL equipada con el calibre 25 necesario para extraer la mayor cantidad posible del volumen restante de 7 mL de la solución extraída en la jeringa. Se usó una bola de algodón para filtrar la solución insertando la aguja en la bola de algodón durante la aspiración de la solución. El volumen de la solución aspirada con éxito en la jeringa se estimó y se probó una alícuota para determinar la cantidad de miligramos de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico cargado en la jeringa.

Resumen de resultados y discusión

15 [0090] De los 7 mL de volumen restante de solución restante de la extracción de un comprimido en polvo, el volumen típico que podría ser cargado en una jeringa de 10 mL equipado con una aguja de calibre 25 (filtración bola de algodón) fue 4-5 mL de solución. Por lo tanto, la pérdida de solución disponible varió de aproximadamente 30% a 43% en esta evaluación simulada de preparación de una solución para inyección intravenosa. La cantidad absoluta de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico varió con el tipo de disolvente. En general, no hubo evidencia de resistencia a la capacidad de jeringa en estas evaluaciones.

H. Extracción de tabletas múltiples

25 [0091] Esta primera serie de extracciones fue diseñada para evaluar la eficacia de la extracción de disolventes de base acuosa seleccionados para la preparación de los comprimidos para inyección. Las extracciones se realizaron con agua y HCl 0,1 M en tabletas molidas con un peso equivalente de 2 y 4 tabletas. La extracción se realizó con 10 mL de disolvente durante 10 minutos en un agitador orbital a 100 rpm a 95°C. Después de la extracción, se extrajeron alícuotas y se filtraron con filtros de PTFE de 0,45 µm para el análisis de HPLC. La razón para el diseño de este estudio fue que los individuos podrían intentar extraer una dosis mayor de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico mediante el uso de calor, mayores volúmenes y posiblemente el uso de medios ácidos. Aunque el volumen de 10 mL es grande para propósitos de inyección, es plausible que se intente tal volumen, especialmente dada la limitada solubilidad del ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico. Además, se debe tener en cuenta que aunque la inyección de una solución altamente ácida (HCl 0,1M) probablemente resulte en molestias y lesiones en los tejidos, algunas personas pueden intentar tales procedimientos.

Resumen de resultados y discusión

40 [0092] Las eficiencias de extracción media y la concentración de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo) Propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico en esta evaluación de extracción se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5. Rendimientos medios de extracción del ingrediente activo en la evaluación de extracción

Disolvente	Número de equivalentes de tableta	% De recuperacion	Concentración, mg/mL
Agua	2	41,2	8,2
	4	22,4	9,0
0,1M HCl	2	76,8	15,4
	4	46,1	18,5

55 [0093] Al parecer, tanto el agua como HCl 0,1 M casi han alcanzado la capacidad para la disolución del ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico en condiciones de extracción de dos tabletas equivalentes a 95°C. El efecto de duplicar la cantidad de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico potencialmente extraíble a cuatro equivalentes proporcionó concentraciones casi iguales de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico en agua y solución ácida. Al mismo tiempo, el % de recuperación para la condición de 4 tabletas fue aproximadamente la mitad de la condición de dos tabletas, lo que indica que cada solvente ha alcanzado una condición de limitación de capacidad.

I. Extracción de gran volumen

[0094] Dado que el ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico exhibe una solubilidad limitada en algunos solventes, la extracción con un volumen mayor puede ser intentada por individuos que intentan aislar el ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico para administración por rutas no intencionadas. Esta evaluación de extracción se realizó con tabletas molidas e intactas. Las extracciones se llevaron a cabo con 30 mL de volumen de disolventes (agua, HCl 0,1 M, etanol al 10%, y etanol al 95%) a 25°C durante 10 minutos y 24 horas en un agitador orbital a 100 rpm, después se filtró con un 0,45 µm filtro de PTFE para el análisis de HPLC.

Resumen de resultados y discusión

[0095] Las eficiencias de extracción media y la concentración de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico en esta evaluación de extracción se muestra en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6. Eficiencias de extracción del ingrediente activo en la evaluación de extracción

Disolvente	Tiempo de extracción	% recuperación, molido	% recuperación, intacto	Conc. (mg/mL), molido	Conc. (mg/mL), Intacto
Agua	10 minutos	19,8	0,9	0,7	0,03
	24 h	22,1	18,4	0,8	0,7
0,1M HCl	10 minutos	67,6	2,6	2,6	0,1
	24 h	68,1	35,9	2,5	1,3
10% de etanol	10 minutos	26,7	5,1	0,9	0,2
	24 h	28,8	47,7	1,1	1,8
95% de etanol	10 minutos	27,0	0,06	0,9	0,0
	24 h	29,9	5,8	1,1	0,2

[0096] Hubo poca diferencia en el porcentaje de recuperación de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico de la tableta molida después de un período de extracción de 10 minutos en comparación con la extensión del período de extracción a 24 horas. En contraste, la extracción de comprimidos intactos durante 10 minutos fue considerablemente menos eficiente que durante 24 horas. Es probable que el área de superficie aumentada del material del suelo fuera responsable de la rapidez del resultado de extracción de 10 minutos. Todas las concentraciones de 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxibenzoico en los diferentes extractos de solventes fue consistentemente <3 mg/mL.

J. Extracción de pequeño volumen

[0097] Extracciones de menor volumen son comúnmente utilizadas por personas que tratan de preparar una solución para inyección. El agua y la solución salina son disolventes de inyección de uso común y se incluyeron en este estudio. Aunque parece poco probable que se use HCl 0,1M como solvente debido a sus efectos tóxicos, se incluyó como "el peor de los casos" considerando las propiedades de solubilidad del ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico en las tabletas. Esta evaluación de extracción se realizó con tabletas molidas e intactas. Las extracciones se realizaron con 5 mL de volumen de disolventes (agua, solución salina y HCl 0,1 M) a 25°C y 95°C durante 10 minutos y 24 horas en un agitador orbital a 100 rpm, luego se filtraron con un filtro de PTFE de 0,45 µm para el análisis de HPLC.

Resumen de resultados y discusión

[0098] Las eficiencias de extracción media y la concentración de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico en esta evaluación de extracción se muestra en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7. Eficiencias de extracción del ingrediente activo en la evaluación de extracción

Disolvente	Temp., °C	Tiempo de extracción	% recuperación, de molido	% recuperación, de intacto	Conc. (mg/mL), molido	Conc. (Mg/mL), Intacto
Agua	25	10 minutos	16,2	16,4	3,2	3,3
	95	10 minutos	34,7	32,4	6,9	6,5
	25	24 h	17,1	17,2	3,4	3,5
	95	24 h	28,3	25,9	5,7	5,2
Salina	25	10 minutos	16,9	17,5	3,4	3,5
	95	10 minutos	46,2	41,0	9,2	8,2
	25	24 h	17,6	17,7	3,5	3,6
	95	24 h	24,1	23,5	4,8	4,7
0,1M HCl	25	10 minutos	100,6	86,2	20,1	17,2
	95	10 minutos	90,2	102,3	18,1	20,5
	25	24 h	91,8	95,1	18,4	19,0
	95	24 h	79,1	83,9	15,8	16,8

[0099] El aumento de la temperatura de extracción de 25°C a 95°C mejoró la recuperación y la solubilidad del ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico en agua y solución salina; sin embargo, extender el tiempo de extracción no pareció extraer fármaco adicional. La concentración de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico en agua y solución salina fue consistentemente <10 mg/mL. El uso de HCl 0,1 μ mejoró sustancialmente la recuperación (casi cuantitativa) y la concentración de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico en solución aunque la extracción durante 24 horas a 95°C pareció producir una pérdida de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico (descomposición). Las concentraciones de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico en los extractos de ácido estuvieron en el rango de 16-21 mg/mL.

35 K. Evaluación del filtro

[0100] Con el descubrimiento de que las suspensiones de material que contiene ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico elevó falsamente las medidas de liberación y recuperación del medicamento, se realizó una evaluación para determinar cómo los diferentes tipos de sistemas de filtración podrían afectar las medidas de liberación. Las extracciones se realizaron en tabletas molidas e intactas. Las extracciones se realizaron con 5 mL de volumen de disolvente (agua, HCl 0,1 M, etanol al 10% y etanol al 95%) a 25°C durante 10 minutos en un agitador orbital a 100 rpm. Después de la extracción, los extractos se filtraron de la siguiente manera: sin filtrar (control); filtro de PTFE de 0,45 μ m; filtro de bola de algodón; filtro de cigarrillo; y filtro de papel café.

45 *Resumen de resultados y discusión*

[0101] Las eficiencias de extracción media y la concentración de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico en esta evaluación de extracción se muestra en la Tabla 8 a continuación.

Tabla 8. Eficiencias de extracción del ingrediente activo en la evaluación de extracción

55

60

65

Solvente	Tipo de filtro	% recuperación, de molido	% de recuperación, intacto	Conc. (mg/mL), molido	Conc. (mg/mL), Intacto	
5 Agua	Sin filtrar	49,1	61,9	9,8	12,4	
	Filtro de PTFE de 0,45	16,5	16,9	3,3	3,4	
10	Bola de algodón	18,2	16,8	3,6	3,4	
	Filtro de cigarrillos	18,5	16,9	3,7	3,4	
	Filtro de café	16,8	17,1	3,4	3,4	
15	0,1M HCl	Sin filtrar	74,3	83,2	14,9	16,6
	Filtro PTFE de 0,45 µm,	76,7	87,4	15,3	17,5	
20	Bola de algodón	56,6	86,3	11,3	17,3	
	Filtro de cigarrillos	37,6	82,8	7,5	16,6	
	Filtro de café	63,2	85,3	12,6	17,1	
25	10% de etanol	Sin filtrar	90,7	76,4	18,1	15,3
	Filtro de PTFE de 0,45	22,4	23,5	4,5	4,7	
30	Bola de algodón	24,0	23,7	4,8	4,8	
	Filtro de cigarrillos	24,9	24,4	5,0	4,9	
		22,6	22,9	4,5	4,6	
35	95% de etanol	Sin filtrar	62,0	0,1	12,4	0,03
	Filtro de PTFE de 0,45	7,3	0,1	1,5	0,02	
40	Bola de algodón	26,7	0,04	5,3	0,01	
	Filtro de cigarrillos	16,0	0,02	3,2	0,0	
	Filtro de café	10,4	0,03	2,1	0,01	

[0102] La filtración tuvo un efecto sustancial sobre la liberación aparente del fármaco en extracciones con disolventes que exhiben solubilidad limitada (es decir, agua, etanol al 10%, etanol al 95%) para el ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propio-nilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-mino)-metilo)-2-metoxi-benzoico. Sin filtración, la evidencia parece persuasiva de que la suspensión de partículas fue la causa de estas diferencias. Cuando se prepararon suspensiones para el ensayo por HPLC, el ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico se volvió soluble en la fase móvil de HPLC y esto representó las "lecturas" elevadas (mediciones). En contraste, la extracción con HCl 0,1 M mostró poca diferencia en la liberación y recuperación del fármaco con o sin filtración. Dado que el ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico exhibe una solubilidad considerablemente mayor en HCl 0,1 M, no había partículas suspendidas que se hubieran filtrado. Cabe señalar que este comportamiento un tanto inusual (formando suspensiones de partículas en solventes con solubilidad limitada para el ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico agrega una fuente de variabilidad considerable que dependería mucho de las condiciones empleadas durante la extracción. No se espera que esta propiedad única de la formulación sea fácilmente detectable por los individuos que podrían intentar la extracción con solventes domésticos comunes.

[0103] La cantidad de tiempo sostenido que un disolvente de extracción está en contacto con una formulación puede influir sustancialmente la cantidad de activo que se libera (y se disuelve en el disolvente de extracción). Esto es particularmente cierto para los activos que exhiben solubilidad limitada en el disolvente elegido. La revisión de los datos generados en el estudio que involucraron la extracción con 30 mL de solvente durante 10 minutos y 24 horas generalmente indicó una mayor variabilidad (% RSD) para el tiempo de extracción más corto en comparación con la extracción de 24 horas. Para evaluar la influencia del tiempo de extracción, se realizó un estudio detallado del curso

del tiempo para determinar el impacto del tiempo de extracción en la variabilidad de los datos y en el porcentaje de recuperación del ácido de 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilfenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico de las tabletas.

5 **[0104]** Las extracciones se realizaron en tabletas únicas molidas e intactas (75 mg de concentración). Las extracciones se realizaron con 22,5 mL de volumen de disolvente (agua, HCl 0,1 M, vinagre y tampón de pH 7) a 25°C y 95°C en un agitador orbital a 100 rpm. Se retiró una alícuota de 2 mL en cada punto de tiempo. Los puntos de tiempo fueron los siguientes: 10, 20, 30, 45 y 60 minutos, 4, 12 y 24 horas. Los extractos se filtraron con un filtro de PTFE de 0,45 µm para los análisis de HPLC.

10 *Resumen de resultados y discusión*

15 **[0105]** Las eficiencias de extracción media del ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico a lo largo del tiempo y el % de RSD (n=6 repeticiones) en esta evaluación de extracción se muestran en la Tabla 9, a continuación.

Tabla 9. Eficiencias de extracción del ingrediente activo a lo largo del tiempo.

Vaso del tiempo	10 minutos	20 minutos	30 minutos	45 minutos	1 hora	4 horas	12 horas	24 horas
Cantidad de afirmación de la etiqueta liberada con ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico (%) Agua molido - 25°C								
Media	27,21	30,10	31,45	33,55	35,51	44,16	53,07	59,37
RSD	28,6	21,7	19,0	21,7	16,3	15,7	13,5	11,0
Cantidad de afirmación de la etiqueta liberada por el ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico (%) Agua intacto - 25°C								
Media	2,04	12,59	18,75	20,86	25,40	36,81	51,21	55,07
RSD	43,8	63,7	32,8	38,2	24,6	11,8	4,6	4,0
Cantidad de afirmación de la etiqueta liberada por ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico (%) Agua molido - 95°C								
Media	56,90	64,63	70,42	75,04	81,27	91,07	94,43	94,42
RSD	45,1	33,9	26,6	20,6	14,4	4,4	3,6	3,0
Cantidad de afirmación de la etiqueta liberada por el ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico (%) Agua intacto - 95°C								
Media	80,78	83,66	84,16	87,39	89,43	93,21	93,11	93,32
RSD	6,5	5,8	5,1	5,1	4,8	3,3	3,9	3,0
Cantidad de afirmación de liberación de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico (%) 0,1M HCl molido - 25°C								
Media	87,33	89,02	91,07	93,50	92,99	97,84	101,50	101,39
RSD	30,5	30,2	24,7	17,2	18,3	7,3	1,9	2,0
Cantidad de afirmación de liberación de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico (%) 0,1M HCl intacto - 25°C								

Vaso del tiempo	10 minutos	20 minutos	30 minutos	45 minutos	1 hora	4 horas	12 horas	24 horas
Media	99,59	95,96	97,03	96,96	97,30	94,15	86,08	77,39
RSD	1,9	2,1	2,0	2,2	2,3	2,3	2,4	2,5
Cantidad de afirmación de liberación de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico (%) 0,1M HCl intacto - 95°C								
Media	48,15	71,95	81,70	89,30	93,49	100,44	93,17	82,24
RSD	17,7	8,3	5,1	4,6	2,9	3,1	1,8	2,6
Cantidad de afirmación de liberación de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico (%) Vinagre molido - 25°C								
Media	88,42	88,76	90,61	91,82	93,93	98,38	100,89	101,12
RSD	3,6	4,2	3,3	4,3	5,3	2,5	1,8	1,4
Cantidad de afirmación de liberación de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico (%) Vinagre intacto - 25°C								
Media	17,12	18,23	20,04	35,03	42,72	58,04	101,52	105,46
RSD	207,3	171,5	158,6	97,4	67,5	36,9	5,3	2,7
Cantidad de afirmación de liberación de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico (%) Vinagre molido - 95°C								
Media	94,28	98,54	100,73	101,69	103,65	105,12	104,81	102,88
RSD	11,0	8,6	7,3	5,4	4,6	4,0	4,5	4,4
Cantidad de afirmación de liberación de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico (%) Vinagre intacto - 95°C								
Media	40,62	55,03	83,87	91,96	97,91	111,12	111,29	109,85
RSD	4,1	8,9	23,7	16,5	10,8	4,7	4,5	5,6
Cantidad de afirmación de liberación de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico (%) pH 7 molido - 25°C								
Media	39,81	44,07	47,83	50,48	52,76	59,47	68,50	76,49
RSD	7,5	10,7	16,1	15,7	15,1	14,4	8,8	7,9
Cantidad de afirmación de liberación de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico (%) pH 7 intacto - 25°C								
Media	3,50	6,21	9,15	10,25	13,68	22,74	42,44	54,14
RSD	32,5	67,3	65,5	41,9	15,7	18,7	16,3	10,0
Cantidad de afirmación de liberación de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico (%) pH 7 molido - 95°C								
Media	58,27	77,50	82,71	87,58	90,99	98,74	98,87	96,37
RSD	23,3	13,8	9,6	5,7	4,3	5,4	4,9	5,0
Cantidad de afirmación de liberación de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico (%) pH 7 intacto - 95°C								
Media	51,73	67,29	74,12	77,83	81,70	97,02	100,80	97,68
RSD	17,1	4,3	7,4	2,4	2,8	4,0	3,4	3,5

[0106] Un análisis de la media del% de RSD de estos datos a través de los cuatro disolventes se muestra en la Tabla 10 a continuación.

Tabla 10. % RSD promedio a través de los cuatro solventes

Tiempo h	% RSD Media 25°C molido	% RSD Media 25°C intacto	% RSD Media 95°C molido	% RSD Media 95°C intacto
0,17	17,6	83,8	20,3	11,4
0,33	16,7	93,7	14,6	6,8
0,5	15,8	75,4	11,4	10,3
0,75	14,7	49,8	8,5	7,2
1	13,8	31,8	6,4	5,3
4	10,0	19,2	4,0	3,8
12	6,5	7,0	3,9	3,4
24	5,6	4,9	3,7	3,7

[0107] En general, hubo una mayor variabilidad en la extracción de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-Phe-)propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico de las tabletas con tiempos más cortos y a la temperatura de extracción más baja (25°C) en comparación con 95°C. Además, hubo una menor variabilidad en la extracción de la tableta molida a 25°C en comparación con la tableta completa.

[0108] Los gráficos representativos del curso temporal del porcentaje acumulado de recuperación de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico en diferentes condiciones de extracción se muestran en la Figura 2. Las abreviaturas utilizadas en los gráficos son las siguientes:

Gr = tableta molida; Wh = tableta entera, intacta.

Las observaciones generales de estos datos del curso de tiempo incluyen las siguientes:

- Con tiempos de extracción cortos (por ejemplo, 10 minutos), las tabletas molidas se extraen de manera más eficiente que las tabletas enteras
- Con un tiempo de extracción prolongado (por ejemplo, 24 horas), hay poca diferencia en la capacidad de extracción de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico de tabletas molidas en comparación con tabletas enteras
- La extracción en condiciones de calefacción (p. ej., 95°C) aumenta sustancialmente el % de recuperación en tiempos de extracción más cortos
- Los solventes ácidos son más eficientes en la extracción de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico que el agua o disolventes de pH neutro

L. Investigaciones de extracciones múltiples de tabletas

[0109] Además de las extracciones de múltiples tabletas, se realizaron experimentos adicionales para determinar las condiciones óptimas para la preparación de múltiples tabletas para inyección. Inicialmente, se hicieron intentos para identificar la combinación o combinaciones correctas de disolvente y tabletas molidas que producirían la solución recuperable más concentrada de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico de las tabletas. Sobre la base de estas evaluaciones iniciales, se diseñó un estudio en el que se realizaron extracciones con tabletas en polvo a 25°C y 95°C con el equivalente de cuatro tabletas. Las extracciones se realizaron durante 10 minutos, una hora y 12 horas con 10 mL de agua, vinagre, HCl 0,1 M y solución salina. Los viales de extracción se agitaron en un agitador orbital a 200 rpm. Después de la extracción, los extractos se filtraron con un filtro de PTFE de 0,45 µm para los análisis de HPLC.

Resumen de resultados y discusión

[0110] Las eficiencias y concentraciones de extracción medias de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico a lo largo del tiempo en esta evaluación de extracción se muestran en la Tabla 11 a continuación. Los datos para los cuatro solventes se enumeran en orden de la polaridad más baja (agua) a la más alta y acidez (HCl 0,1M).

Tabla 11. Eficiencias de extracción y concentraciones de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico a lo largo del tiempo

Disolvente	Tiempo de extracción	% de recuperación, 25°C	Conc. (mg/mL), 25°C	% de recuperación, 95°C	Conc. (mg/mL), 95°C
Agua	10 minutos	8,1	3,3	24,2	9,7
	1 hora	9,5	3,8	23,6	9,4
	12 h	8,9	3,6	25,1	10,0
Salina	10 minutos	8,9	3,5	18,5	7,4
	1 hora	9,8	3,9	22,3	8,9
	12 h	9,8	3,9	24,1	9,6
Vinagre	10 minutos	5,6	2,2	16,0	6,4
	1 hora	27,7	11,1	48,0	19,2
	12 h	78,8	31,5	79,5	31,8
0,1M HCl	10 minutos	18,0	7,2	34,3	13,7
	1 hora	39,7	15,9	70,2	28,1
	12 h	88,3	35,3	90,6	36,3

[0111] Estos datos sugieren que la concentración máxima de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico que puede extraerse con agua y solución salina es de aproximadamente 4 mg/mL a temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C) y aproximadamente 10 mg/mL en condiciones cercanas a la ebullición (p. ej., 95°C). Además, parecía haber poca diferencia en las concentraciones máximas con agua y solución salina, independientemente del tiempo de extracción. El uso de un solvente ácido como el vinagre y el solvente altamente ácido, HCl 0,1M condujo a la producción de extractos más concentrados de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilfenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxibenzoico, alcanzando valores máximos de aproximadamente 36 mg/mL con un período de extracción de 12 horas. Hubo dependencia tanto del tiempo como de la temperatura en la concentración con estos dos solventes. Con el vinagre, las concentraciones máximas durante los 10 minutos y el período de extracción de una hora fueron de aproximadamente 2-11 mg/mL a 25°C y 6-19 mg/mL, respectivamente. Con HCl 0,1 M, las concentraciones máximas durante los 10 minutos y el período de extracción de una hora fueron de aproximadamente 7-16 mg/mL a 25°C y 14-28 mg/mL, respectivamente. Dadas estas concentraciones máximas, una estimación del volumen requerido de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico que administraría 350 mg de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-12-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico por inyección se muestra en la Tabla 12 a continuación.

Tabla 12. Estimación del volumen requerido de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico que suministraría 350 mg de ingrediente activo por inyección.

Disolvente	Tiempo de extracción	Conc. (mg/mL), 25°C	Volumen de inyección (mL) requerido para 350 mg de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico a 25°C	Conc. (mg/mL), 95°C	Volumen de inyección (mL) requerido para 350 mg de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico a 95°C
Agua	10 minutos	3,3	106,1	9,7	36,1
	1 hora	3,8	92,1	9,4	37,2
	12 hora	3,6	97,2	10	35,0

Disolvente	Tiempo de extracción	Conc. (mg/mL), 25°C	Volumen de inyección (mL) requerido para 350 mg de 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico a 25°C	Conc. (mg/mL), 95°C	Volumen de inyección (mL) requerido para 350 mg de 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico a 95°C
Salina	10 minutos	3,5	100,0	7,4	47,3
	1 hora	3,9	89,7	8,9	39,3
	12 h	3,9	89,7	9,6	36,5
Vinagre	10 minutos	2,2	159,1	6,4	54,7
	1 hora	11,1	31,5	19,2	18,2
	12 h	31,5	11,1	31,8	11,0
0,1M HCl	10 minutos	7,2	48,6	13,7	25,5
	1 hora	15,9	22,0	28,1	12,5
	12 h	35,3	9,9	36,3	9,6

[0112] Los volúmenes típicos de inyección de opioides están generalmente en el rango de 1 a 3 mL, pero posiblemente podrían llegar a 10 mL. suponiendo que una dosis inyectada de 350 mg de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico se requeriría para producir un efecto eufórico, no parece factible que los comprimidos puedan prepararse para la inyección con un contenido suficiente de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico cuando se utilizan disolventes de inyección típicos (agua, solución salina). Aunque una solución suficientemente concentrada de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico por extracción parece ser posible a través del uso de vinagre y HCl 0,1 M, es poco probable que muchas personas estén dispuestas a aceptar los riesgos tóxicos potenciales que presentan estos disolventes.

[0113] Los ejemplos anteriores de la presente descripción se han presentado con fines de ilustración y descripción. Además, estos ejemplos no pretenden limitar la divulgación a la forma aquí descrita. En consecuencia, las variaciones y modificaciones proporcionales a las enseñanzas de la descripción de la divulgación, y la habilidad o el conocimiento de la técnica relevante, están dentro del alcance de la presente divulgación. Las realizaciones específicas descritas en los ejemplos proporcionados en el presente documento pretenden explicar más detalladamente el mejor modo conocido para practicar la divulgación y permitir que otros expertos en la técnica utilicen la divulgación en tales u otras realizaciones y con diversas modificaciones requeridas por las aplicaciones particulares o usos de la presente divulgación. Se pretende que las reivindicaciones adjuntas se interpreten de modo que incluyan realizaciones alternativas en la medida en que lo permita la técnica anterior.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de dosificación farmacéutica sólida que es una formulación disuasiva del abuso que comprende de aproximadamente 5-20% en peso de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico, de aproximadamente 60-80% en peso de celulosa perdida microcristalina, de aproximadamente 0,45-1,0% en peso de sílice coloidal, de aproximadamente 2-8% en peso de crospovidona, de aproximadamente 1-20% en peso de manitol, y de aproximadamente 0,45-1% en peso de estearato de magnesio, en donde dicha formulación opcionalmente comprende además
- 5
- 10 i) un recubrimiento de película, o/y
ii) al menos un excipiente farmacéutico inerte seleccionado de un agente modificador de la velocidad de disolución farmacéuticamente aceptable, un plastificante farmacéuticamente aceptable, un agente colorante farmacéuticamente aceptable, un opacificante farmacéuticamente aceptable, un antioxidante farmacéuticamente aceptable, un conservante farmacéuticamente aceptable, un saborizante, un agente neutralizante, un agente tampón y combinaciones de los mismos.
- 15
2. La formulación de dosificación farmacéutica sólida de la reivindicación 1, formulada como una tableta o como una cápsula.
- 20
3. La formulación de dosificación farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además un recubrimiento de película.
- 25
4. La formulación de dosificación farmacéutica sólida de la reivindicación 1, en la que dicha formulación de dosificación farmacéutica sólida es una composición farmacéutica monofásica de disuasión del abuso adecuada para la administración de una dosis única para tratar una afección mediada por un receptor de opioides que consiste esencialmente en aproximadamente 20 mg/dosis hasta aproximadamente 200 mg/dosis de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxibenzoico, de aproximadamente 60-80% en peso de celulosa microcristalina silicificada, de aproximadamente 0,55-0,95% en peso de sílice coloidal, de aproximadamente 5-15% en peso de manitol, de aproximadamente 3-7% en peso de crospovidona, y de aproximadamente 0,55-0,95% en peso de estearato de magnesio, en donde dicha formulación opcionalmente comprende además
- 30
- 35 i) un recubrimiento de película, y/o
ii) al menos un excipiente farmacéutico inerte seleccionado de un agente modificador de la velocidad de disolución farmacéuticamente aceptable, un plastificante farmacéuticamente aceptable, un agente colorante farmacéuticamente aceptable, un opacificante farmacéuticamente aceptable, un antioxidante farmacéuticamente aceptable, un conservante farmacéuticamente aceptable, un saborizante, un agente neutralizante, un agente tamponante y combinaciones de los mismos.
- 40
5. La formulación de dosificación farmacéutica sólida de la reivindicación 4, en donde la composición farmacéutica monofásica disuasiva del abuso consiste esencialmente en aproximadamente 20 mg/dosis a aproximadamente 200 mg/dosis de ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo)-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico, aproximadamente el 71% en peso de celulosa microcristalina silicificada, aproximadamente el 0,75% en peso de sílice coloidal, aproximadamente el 10% en peso de manitol, aproximadamente el 5% en peso de crospovidona y aproximadamente el 0,75% en peso de estearato de magnesio, en donde dicha formulación comprende adicionalmente opcionalmente
- 45
- 50 i) un recubrimiento de película, y/o
ii) al menos un excipiente farmacéutico inerte seleccionado de un agente modificador de la velocidad de disolución farmacéuticamente aceptable, un plastificante farmacéuticamente aceptable, un agente colorante farmacéuticamente aceptable, un opacificante farmacéuticamente aceptable, un antioxidante farmacéuticamente aceptable, un conservante farmacéuticamente aceptable, un saborizante, un agente neutralizante, un agente tamponante y combinaciones de los mismos.
- 55
6. Una formulación de dosificación farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en un método para tratar o mejorar una afección mediada por un receptor de opioides que comprende administrar la formulación de dosificación farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes a un sujeto que necesita dicho tratamiento.
- 60
7. La formulación de dosificación farmacéutica sólida para uso según la reivindicación 6, en la que la administración comprende administrar ácido 5-({[2-amino-3-(4-carbamoilo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino}-metilo)-2-metoxi-benzoico para el sujeto
- 65 i) entre dos administraciones por día y ocho administraciones por día; o
ii) una vez al día.

8. Un método para preparar una formulación de dosificación farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende:

- i) mezclado de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoylo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico con celulosa microcristalina silicificada, manitol, sílice coloidal y crospovidona; y
- ii) formar la mezcla seca en una formulación de dosificación sólida.

9. Una composición farmacéutica monofásica, disuasoria del abuso, adecuada para la administración de dosis únicas para tratar una afección mediada por un receptor de opioides que consiste esencialmente en:

aproximadamente 75 mg de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoylo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]-amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico;
 aproximadamente 426 mg de celulosa microcristalina silicificada;
 aproximadamente 4,5 mg de sílice coloidal;
 aproximadamente 60 mg de manitol;
 aproximadamente 30 mg de crospovidona; y,
 aproximadamente 4,5 mg en peso de estearato de magnesio, en el que dicha formulación opcionalmente comprende además

- i) un recubrimiento de película, y/o
- ii) al menos un excipiente farmacéutico inerte seleccionado de un agente modificador de la velocidad de disolución farmacéuticamente aceptable, un plastificante farmacéuticamente aceptable, un agente colorante farmacéuticamente aceptable, un opacificante farmacéuticamente aceptable, un antioxidante farmacéuticamente aceptable, un conservante farmacéuticamente aceptable, un saborizante, un agente neutralizante, un agente tamponante y combinaciones de los mismos.

10. Una composición farmacéutica monofásica, disuasoria del abuso, adecuada para la administración de dosis únicas para tratar una afección mediada por un receptor de opioides que consiste esencialmente en:

aproximadamente 100 mg de ácido 5-([2-amino-3-(4-carbamoylo-2,6-dimetilo-fenilo)-propionilo]-[1-(4-fenilo-1H-imidazol-2-ilo)-etilo]- amino)-metilo)-2-metoxi-benzoico;
 aproximadamente 568 mg de celulosa microcristalina silicificada;
 aproximadamente 6 mg de sílice coloidal;
 aproximadamente 80 mg de manitol;
 aproximadamente 40 mg de crospovidona; y,
 aproximadamente 6 mg en peso de estearato de magnesio, en el que dicha formulación opcionalmente comprende además

- i) un recubrimiento de película, y/o
- ii) al menos un excipiente farmacéutico inerte seleccionado de un agente modificador de la velocidad de disolución farmacéuticamente aceptable, un plastificante farmacéuticamente aceptable, un agente colorante farmacéuticamente aceptable, un opacificante farmacéuticamente aceptable, un antioxidante farmacéuticamente aceptable, un conservante farmacéuticamente aceptable, un saborizante, un agente neutralizante, un agente tamponante y combinaciones de los mismos.

11. La formulación de dosificación farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 9-10, en la que la formulación comprende un revestimiento de película que es un revestimiento de película soluble en agua, independiente del pH.

12. La formulación de dosificación farmacéutica sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 9-11, en la que la formulación comprende un recubrimiento de película que está presente en aproximadamente el 3% en peso de la composición farmacéutica.

Figura 1

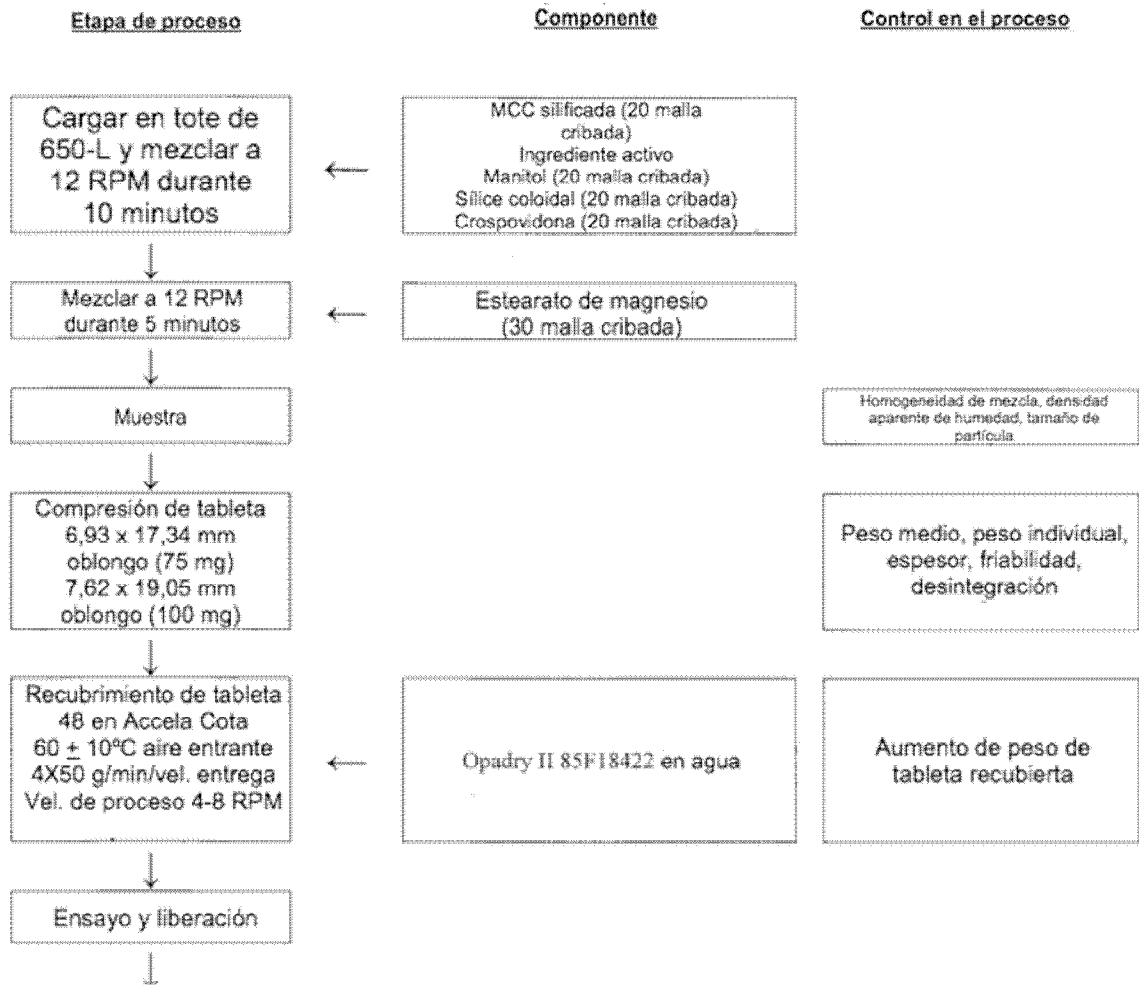


Figura 2

