

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 064**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 9/20</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/28</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/444</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/20</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/26</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/38</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2011 PCT/US2011/056275**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.04.2012 WO12051488**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2011 E 11779278 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 2627319**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas**

30 Prioridad:

**14.10.2010 US 393103 P**

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

**09.05.2019**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**WEN, HONG;  
KUMARAPERUMAL, NATRAJAN y  
NAUSE, RICHARD**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 712 064 T3

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

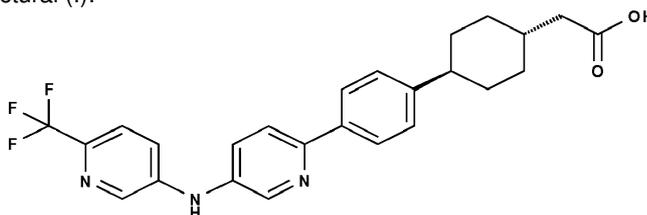
## DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas

5 Campo de la invención

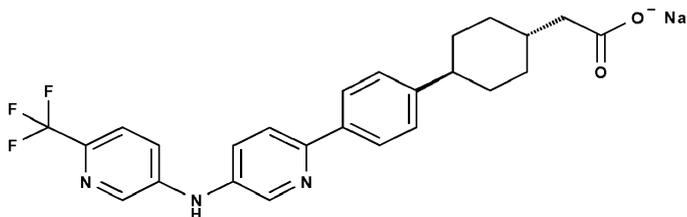
La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ej. su sal de sodio, como principio activo en un soporte adecuado. La presente invención también se refiere a los procesos para su preparación y a su uso como medicamentos.

Según se da a conocer en el documento WO 2007/126957, un género de compuestos como inhibidores de DGAT1, incluido, como Ejemplo 5-1, el compuesto ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético con la fórmula estructural (I):



(I)

15 y su sal sódica



(II),

se puede emplear en el tratamiento de una afección o un trastorno como afecciones inflamatorias, obesidad, diabetes y trastornos metabólicos relacionados.

La administración de dichos agentes farmacéuticos por vía oral se prefiere a la administración parenteral porque permite la autoadministración por los pacientes en tanto que las formulaciones parenterales en la mayoría de los casos deben ser administradas por un médico o personal paramédico. También es importante que las formas farmacéuticas que se fabrican y se suministran al paciente tengan un alto grado de uniformidad en la cantidad de sustancia farmacológica entre las formas farmacéuticas individuales. Además, la formulación debe tener un buen perfil de disolución y un óptimo perfil de liberación del fármaco *in vivo* con mínima variabilidad entre unidades.

El documento WO 2007/126957 menciona que los compuestos dados a conocer en este documento se pueden emplear en la fabricación de composiciones farmacéuticas, preferentemente comprimidos que contienen varios excipientes como tensioactivos con propiedades lubricantes, aglutinantes secos con propiedades desintegrantes, rellenos o desintegrantes, así como lubricantes. Por otra parte, el documento WO 2007/126957 no da a conocer ninguna composición farmacéutica particular, especialmente no menciona la sal sódica del compuesto ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, y en cambio permanece completamente genérica en este sentido.

El documento WO 2011/123401 da a conocer formulaciones en comprimido de la sal sódica del compuesto ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, las cuales sin embargo no resuelven los problemas particulares de dicho compuesto:

El compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular su sal sódica, es una sustancia farmacológica que es difícil de formular debido a sus propiedades fisicoquímicas. Más particularmente, la sal sódica del compuesto de fórmula (I), descrita antes como el compuesto de fórmula (II), es higroscópica, poco soluble y muy permeable, con una elevada absorción de humedad a un 95% de humedad relativa. También es semejante a un plato, muy esponjosa y de naturaleza pegajosa. También tiene deficientes características de flujo.

Estas características de la sustancia farmacológica la vuelven particularmente problemática para desarrollar formulaciones que contengan el compuesto de fórmula (II) que puedan soportar las fuerzas de compresión necesarias para un comprimido de la composición farmacéutica con una ventana de dureza adecuada.

5 Además, no es trivial elaborar formulaciones orales del compuesto de fórmula (II) en forma de comprimidos con las propiedades requeridas deseables tales como buena fluidez, comportamiento de compresión (por ejemplo, que no se adhiera durante la compresión del comprimido), friabilidad y/o velocidad de disolución, de manera confiable y robusta.

10 En consecuencia, existe la necesidad de una formulación galénica adecuada y robusta que supere los problemas anteriores relacionados con las propiedades del compuesto de fórmula (II).

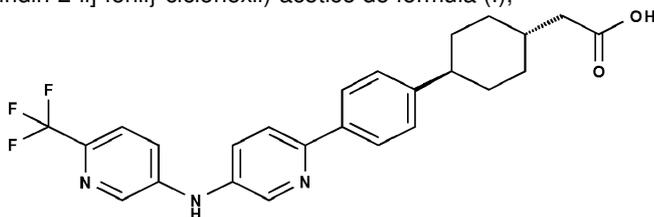
15 Durante el transcurso del desarrollo, se observó que era difícil lograr una formulación de ese tipo. Las formulaciones del Ejemplo 1, por ejemplo, como las dadas a conocer en el documento WO 2011/123401, fueron muy sensibles a los parámetros del proceso. Se observó que la compresión a diferentes durezas daba lugar a perfiles de disolución muy diferentes. Por lo tanto, fue necesario reducir la variabilidad de comprimido a comprimido de la liberación del fármaco de la formulación, ya que esto tendría un impacto importante sobre la disponibilidad *in vivo* del fármaco. También fue necesario desarrollar una formulación que fuera más robusta frente a los parámetros del proceso, lo que evitaría uno de los problemas principales asociados con el compuesto de fórmula (II), es decir la adherencia.

## 20 Resumen de la invención

Sorprendentemente se descubrió que el uso de una combinación de excipientes específicos permite la preparación de composiciones farmacéuticas, en particular en forma de comprimidos el documento, que superan los inconvenientes identificados antes.

25 La invención proporciona, por lo tanto, una composición farmacéutica en forma de comprimido con un recubrimiento de película opcional, que contiene

a) una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal sódica del compuesto ácido *trans*-(4-{4-[5-(6-trifluorometilpiridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético de fórmula (I),



(I)

30 b) laurilsulfato de sodio como tensioactivo con propiedades lubricantes, en donde dicho tensioactivo está presente en una cantidad entre 0,1 y 5% en peso del comprimido, antes de cualquier recubrimiento con película opcional y basada en el ácido libre del compuesto de fórmula (I);

35 c) hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, ambas de viscosidad media a alta, y sus combinaciones, como aglutinante seco con propiedades desintegrantes,

en donde dicho aglutinante seco está presente en una cantidad entre 2 y 20% en peso del comprimido, antes de cualquier recubrimiento con película opcional y basada en el ácido libre del compuesto de fórmula (I);

40 d) un relleno elegido entre celulosa microcristalina, fosfato dicálcico anhidro, lactosa anhidra y sus mezclas, y una combinación de celulosa microcristalina y fosfato dicálcico anhidro, y una combinación de celulosa microcristalina y lactosa, y

en donde dicho relleno está presente en una cantidad entre 4% y 85%, y

45 e) glicolato sódico de almidón como desintegrante, en donde dicho desintegrante está presente en una cantidad entre 1 y 10% en peso del comprimido, antes de cualquier recubrimiento con película opcional y basada en el ácido libre del compuesto de fórmula (I).

Dicha formulación presenta una o más, por ej. 1, 2 o 3 de las características deseables siguientes:

- un perfil de disolución que es adecuado para la administración del agente terapéutico;

50 - un perfil de compresión con una ventana de dureza amplia que sigue proporcionando una friabilidad, una dureza, y un tiempo de desintegración y disolución aceptables;

- una estabilidad suficiente para lograr una vida útil razonable;

55 - se puede lograr fácilmente una carga de fármaco relativamente alta, si se desea.

También se pueden obtener las formulaciones de la presente invención a través de un proceso de fabricación robusto, que proporcione buena fluidez, compactabilidad, y que minimice los problemas de adherencia y de decapado de las

mezclas de compresión en la compresora rotatoria. El proceso y las formulaciones se pueden llevar a una escala mayor, con un rendimiento reproducible.

Las realizaciones preferidas son las definidas en este documento y en las reivindicaciones dependientes.

5

#### Descripción detallada

La composición farmacéutica de conformidad con la presente invención, es la definida en la reivindicación 1. El uso de los excipientes especificados supera sorprendentemente los problemas de formular el compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular la sal sódica de fórmula (II), como una forma farmacéutica sólida oral.

10

En particular, la presente invención proporciona una composición que presenta buena estabilidad física y química durante el almacenamiento, que tiene un buen perfil de disolución, que no es sensible a los parámetros de fabricación y en la que se minimiza la variación de unidad a unidad en la liberación del fármaco.

15

En particular, la presente invención también proporciona un proceso que permite lograr la máxima carga de fármaco y que no es sensible a los parámetros de fabricación.

Los inventores de la presente observaron que la presencia de un tensioactivo que también tenga propiedades lubricantes reduce considerablemente la tendencia a adherirse de la formulación, además de mejorar las propiedades de disolución y procesamiento de las composiciones de la presente invención. Por lo tanto las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen laurilsulfato de sodio (SLS) como tensioactivo con propiedades lubricantes, en donde dicho tensioactivo está presente en una cantidad entre 0,1 y 5% en peso del comprimido, antes de cualquier recubrimiento con película opcional y basada en el ácido libre del compuesto de fórmula (I).

20

25

El tensioactivo o la combinación de tensioactivos se puede emplear en una cantidad que varía entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5%, preferentemente entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 3%, por ejemplo de 2% en peso del comprimido (antes de cualquier recubrimiento con película opcional). Estos porcentajes se basan en el compuesto de fórmula (I) y si se usa una sal los porcentajes se adaptarán como corresponde.

30

Los problemas de adherencia durante la compactación con rodillo y la compresión subsiguiente (con fuerzas de 5 kN y menores) también son superados por la presencia de un aglutinante seco con propiedades lubricantes. Por otra parte, la presencia de un aglutinante de ese tipo proporciona lecturas de fuerza de rodamiento en la compactación con rodillo más estables que las obtenidas en composiciones sin dicho aglutinante. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen además hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, ambas de viscosidad media a alta, y sus combinaciones, como aglutinante seco, en donde dicho aglutinante seco está presente en una cantidad entre 2 y 20% en peso del comprimido, antes de cualquier recubrimiento con película opcional y basada en el ácido libre del compuesto de fórmula (I).

35

40

Los aglutinantes secos que se pueden emplear de conformidad con la presente invención incluyen hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, ambas preferentemente de viscosidad media a alta, por ejemplo grados de viscosidad 3 o 6 cps, por ejemplo hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC LH-21); y sus combinaciones. Un aglutinante muy preferido es hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC LH-21).

45

El aglutinante seco o la combinación de aglutinantes secos se puede emplear en una cantidad que varía entre aproximadamente 2% y aproximadamente 20%, preferentemente entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15%, por ejemplo, aproximadamente 10% en peso del comprimido (antes de cualquier recubrimiento con película opcional). Estos porcentajes se basan en el compuesto de fórmula (I) y si se usa una sal los porcentajes se adaptarán como corresponde.

50

Los rellenos que se van a emplear de conformidad con la presente invención incluyen celulosa microcristalina (por ej., celulosa MK GR y productos disponibles bajo las marcas registradas AVICEL, FILTRAK, HEWETEN o PHARMACEL, Vivapur, emcocel, tabulosa), fosfato dicálcico anhidro, lactosa anhidra y sus combinaciones, y una combinación de celulosa microcristalina y fosfato dicálcico anhidro, y una combinación de celulosa microcristalina y lactosa, y en donde dicho relleno está presente en una cantidad entre 4% y 85%.

55

Preferentemente, el relleno es celulosa microcristalina, fosfato dicálcico anhidro y lactosa anhidra, o una de sus mezclas. Se puede usar una combinación de rellenos como combinaciones de celulosa microcristalina y fosfato dicálcico anhidro y combinaciones de celulosa microcristalina y lactosa.

60

El relleno o la combinación de rellenos se puede emplear en una cantidad que varía entre aproximadamente 4% y aproximadamente 85%, preferentemente entre aproximadamente 20% y aproximadamente 85%, muy preferentemente entre aproximadamente 50 y 80%, por ej. de 50-65% o 70-80% en peso del comprimido (antes de cualquier recubrimiento con película opcional). Estos porcentajes se basan en el compuesto de fórmula (I) y si se usa una sal los porcentajes se adaptarán como corresponde.

65

Cuando se usan combinaciones de los rellenos, éstas se pueden usar en una relación entre 1:1 y 1:5, preferentemente en una relación de 1:2.

5 En una realización, el relleno es una combinación de celulosa microcristalina y otro relleno, por ej. fosfato dicálcico anhidro o lactosa, en donde la relación entre la celulosa microcristalina y la lactosa, o la celulosa microcristalina y el fosfato dicálcico anhidro es de 1:2.

10 Los desintegrantes que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser extragranulares o intragranulares, o ambos. Los ejemplos de desintegrantes que se pueden emplear de conformidad con la presente invención incluyen glicolato sódico de almidón (SSG) en donde dicho desintegrante está presente en una cantidad entre 1 y 10% en peso del comprimido, antes de cualquier recubrimiento con película opcional y basada en el ácido libre del compuesto de fórmula (I).

15 El desintegrante o la combinación de desintegrantes se puede emplear en una cantidad que varía entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10%, muy preferentemente entre aproximadamente 1% y aproximadamente 6% en peso del comprimido (antes de cualquier recubrimiento con película opcional). En una realización, el desintegrante está presente en una cantidad que es 2, 6 o 9% en peso del comprimido. Estos porcentajes se basan en el compuesto de fórmula (I) y si se usa una sal, los porcentajes se adaptarán como corresponde.

20 Los lubricantes pueden proporcionar ventajas en la formulación de una composición farmacéutica cuando el fármaco es poco soluble en agua y se utiliza un proceso de compactación, tal como un proceso de compactación con rodillos con cargas de fármaco tan altas como 25% p/p. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener además uno o más, por ej., 1, 2 o 3 lubricantes.

25 Los lubricantes que se pueden emplear de conformidad con la presente invención incluyen, pero no exclusivamente, estearato de magnesio, silicato de aluminio o calcio, ácido esteárico, cutina, PEG 4000-8000, talco y sus combinaciones, preferentemente estearilfumarato de sodio o estearato de magnesio, más preferentemente estearilfumarato de sodio.

30 El lubricante o los lubricantes se pueden emplear en una cantidad que varía entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 10%, preferentemente entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 5%, por ej., de 2-3% en peso del comprimido (antes de cualquier recubrimiento con película opcional). Estos porcentajes se basan en el compuesto de fórmula (I) y si se usa una sal, los porcentajes se adaptarán como corresponde.

35 El compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede emplear en una cantidad que varía entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 50%, preferentemente entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 30%, muy preferentemente entre aproximadamente 1 y 30% en peso de las composiciones farmacéuticas (antes de cualquier recubrimiento con película opcional). El compuesto de fórmula (I) puede estar presente en 2, 10, 15, 20, 25 y 30% en peso de las composiciones farmacéuticas. Estos porcentajes se basan en el compuesto de fórmula (I) y si se usa una sal, los porcentajes se adaptarán como corresponde.

40 Los aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para usar en las composiciones farmacéuticas, en particular en forma de comprimidos, de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no exclusivamente, deslizantes, colorantes y sus combinaciones. La cantidad de cada aditivo en una combinación farmacéutica oral de dosis fija puede variar dentro de los intervalos convencionales en el área.

45 Los deslizantes adecuados incluyen, pero no exclusivamente, dióxido de silicio coloidal (por ej., Aerosil 200), trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco y sus combinaciones. Cuando están presentes, uno o más deslizantes en la capa que contiene el componente a) se pueden emplear en una cantidad que varía entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 5%, preferentemente entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 1%, más preferentemente entre aproximadamente 0,25% y aproximadamente 1%, por ej., de 0,25 o 0,5% en peso del comprimido (antes de cualquier recubrimiento con película opcional). Estos porcentajes se basan en el compuesto de fórmula (I) y si se usa una sal, los porcentajes se adaptarán como corresponde.

50 En este documento se describen diversas realizaciones enumeradas de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas, en donde las características especificadas son las que se describen en cada realización, y también en la presente memoria, para proporcionar otras realizaciones de la presente invención.

55 En una primera realización 1, la invención proporciona una composición farmacéutica como la que se describe en la reivindicación 1.

60 En otras realizaciones de la invención, las composiciones farmacéuticas provistas en este documento pueden contener además lubricantes, deslizantes, colorantes y sus combinaciones, según se detalló antes.

En un aspecto preferido, las cantidades de cada uno de los excipientes, y la cantidad del compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son las que se describen en este documento y como las descritas en los ejemplos.

En toda la presente solicitud, los diversos términos son los que se definen a continuación:

Dureza: el término "dureza" también denominado comúnmente "fuerza de ruptura" o "resistencia a la trituración", según se usa en este documento, se refiere a la fuerza necesaria para causar que un comprimido falle (es decir se rompa) en un plano específico.

La dureza se mide por métodos estándar conocidos por los expertos en la materia, véase por ejemplo el procedimiento armonizado indicado en las farmacopeas USP <1217> y EP 2.9.8 y JP. Si el comprimido es demasiado blando, no resistirá la manipulación durante el procesamiento subsiguiente, como el recubrimiento o el acondicionamiento y las operaciones de transporte. Asimismo, si el comprimido es demasiado duro, puede no desintegrarse en el lapso de tiempo requerido o no cumplir con las especificaciones de disolución. Un principio general para la prueba de dureza es que cuanto más grande es el comprimido, mayor es la dureza. Por lo tanto, es un objetivo del formulador mejorar el perfil de compresión/la dureza de modo de minimizar la influencia de la dureza sobre el tiempo de desintegración y disolución, y maximizar la carga de fármaco.

Perfil de liberación: el término "liberación" según se usa en este documento, se refiere a un proceso mediante el cual la combinación farmacéutica de dosis oral fija se pone en contacto con un líquido y el líquido transporta el fármaco o los fármacos fuera de la forma farmacéutica hacia el líquido que rodea dicha forma farmacéutica. La combinación de la velocidad de liberación y la duración de la liberación que presenta una determinada forma farmacéutica en un paciente, se puede describir como su perfil de liberación in vivo. Los perfiles de liberación/disolución de las formas farmacéuticas pueden exhibir diferentes velocidades y duraciones de liberación, y pueden ser continuos. Los perfiles de liberación continuos incluyen perfiles de liberación en los cuales uno o más, por ej., 1, 2 o 3 principios activos se liberan continuamente, ya sea a una velocidad constante o variable. Un perfil de liberación del fármaco adecuado para la composición farmacéutica puede ser por ejemplo 80% en el transcurso de 45 minutos.

Desintegración: el término "desintegración" según se usa en este documento, se refiere a un proceso en el que la combinación farmacéutica de dosis oral fija, se deshace en partículas separadas y se dispersa, habitualmente por medio de un líquido. La desintegración se logra cuando la forma farmacéutica sólida oral se encuentra en un estado en el que cualquier residuo de dicha forma farmacéutica sólida oral, excepto fragmentos insolubles de recubrimiento o de cubierta de una cápsula, si están presentes, que permanecen en el tamiz del aparato de prueba, es una masa blanda que no tiene un núcleo firme palpable de conformidad con USP<701>. El líquido para determinar la propiedad de desintegración es agua, como agua de grifo o agua desionizada. El tiempo de desintegración se mide por métodos estándar conocidos por los expertos en la materia, véase el procedimiento armonizado indicado en las farmacopeas USP <701> y EP 2.9.1 y JP.

Velocidad de disolución: el término "disolución" según se usa en este documento, se refiere a un proceso mediante el cual una sustancia sólida, en este caso los principios activos, se dispersa en forma molecular en un medio. La velocidad de disolución de los principios activos de la combinación farmacéutica de dosis oral fija de la invención, se define mediante la cantidad de sustancia farmacológica que se solubiliza por unidad de tiempo en condiciones estandarizadas de interfase líquido/sólido, temperatura y composición del solvente. La velocidad de disolución se mide por métodos estándar conocidos por los expertos en la materia, véase el procedimiento armonizado indicado en las farmacopeas USP <711> y EP 2.9.3 y JP. Para los fines de esta invención, la prueba para medir la disolución de los principios activos individuales se realiza según la farmacopea USP <711> a pH 4,5 utilizando un elemento de agitación de paletas a 75 rpm (revoluciones por minuto). El medio de disolución es preferentemente una solución amortiguadora, generalmente una solución amortiguadora de fosfato, especialmente una como la descrita en el ejemplo "Prueba de disolución". La molaridad de la solución amortiguadora es preferentemente 0,1 M.

Un perfil de disolución adecuado para un fármaco que se disuelve lentamente o es poco soluble en agua (BCS clase 2) puede ser por ejemplo, más de 80%, por ej. 85% de disolución en el transcurso de 30, 45 o 60 minutos, véase por ej. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, agosto de 1997, p. 5.

El término "particulado" según se usa en este documento, se refiere a un estado de la materia que se caracteriza por la presencia de partículas discretas, pellas, perlas o gránulos, independientemente de su tamaño, forma o morfología. Cuando hay muchas partículas presentes, estas se denominan multiparticulados. Generalmente, los particulados tienen un tamaño promedio menor de aproximadamente 3 mm, preferentemente entre aproximadamente 1 µm y 3 mm. Por "tamaño promedio de partícula" se quiere dar a entender que al menos 50% de los particulados tienen un tamaño de partícula menor que aproximadamente el valor indicado, en peso. El tamaño de partícula se puede determinar basándose en el peso del tamaño promedio de partícula medido mediante técnicas de medición del tamaño de partículas convencionales, bien conocidas por los expertos en la materia. Dichas técnicas incluyen, por ejemplo, fraccionamiento por flujo de campo de sedimentación, espectroscopía de correlación de fotones, dispersión de la luz y centrifugación con disco.

Las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a la cantidad de principio o agente activo que detiene o reduce el progreso de la afección en tratamiento o que de lo contrario cura total o parcialmente, o actúa paliativamente sobre la afección.

5 La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a la cantidad de principio o agente activo que previene el inicio de la enfermedad, la afección o el trastorno.

10 Las expresiones "animal de sangre caliente o paciente" se usan indistintamente en este documento e incluyen, pero no exclusivamente, seres humanos, perros, gatos, caballos, cerdos, vacas, monos, conejos, ratones y animales de laboratorio. En una realización, los mamíferos son seres humanos.

15 El término "tratamiento" significa el manejo y la atención de un paciente con el propósito de prevenir, combatir o retrasar el avance de la enfermedad, la afección o el trastorno, preferentemente con el propósito de combatir la enfermedad, la afección o el trastorno, y en particular también significa tratamiento profiláctico.

20 Los términos "prevención"/"prevenir" se debe entender que significan la administración profiláctica de un fármaco, como una preparación combinada o una composición farmacéutica, a pacientes sanos, para prevenir el comienzo de la enfermedad, la afección o el trastorno.

Las expresiones "retraso del avance"/"retrasar el avance" se debe entender que significan la administración de un fármaco, como una preparación combinada o una composición farmacéutica, a pacientes que están en una etapa previa de la enfermedad, la afección o el trastorno.

25 Las expresiones "fármaco", "sustancia activa", "principio activo", "agente activo" se debe entender que significan un compuesto en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, en particular como se especificó en este documento.

30 Cuando se usa la forma plural para compuestos, sales, excipientes, composiciones farmacéuticas, enfermedades, trastornos y similares, esto pretende dar a entender uno(a) o más, por ej. 1, 2 o 3 compuesto(s), sal(es), excipiente(s), composición o composiciones farmacéutica(s), enfermedad(es), trastorno(s) o similares, cuando se usa el singular o el artículo indefinido ("un", "una"), esto pretende incluir el plural o el singular ("uno o una").

35 En otra realización la presente invención supera los inconvenientes asociados con la formulación de la sustancia farmacológica y proporciona un proceso específico para preparar una composición farmacéutica que contenga el compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 La invención proporciona en otro de sus aspectos un proceso para elaborar una forma farmacéutica sólida oral como la descrita precedentemente. Dicha forma farmacéutica sólida oral se puede producir procesando la composición final definida precedentemente en cantidades apropiadas, para elaborar formas farmacéuticas unitarias.

45 En una realización, se proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende los pasos de mezclar el compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla; compactarla, por ejemplo compactar dicha mezcla con rodillos; mezclarla opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables, y comprimir opcionalmente la mezcla final en forma de formas farmacéuticas sólidas orales.

50 También se proporciona un proceso para elaborar formas farmacéuticas sólidas orales como el descrito precedentemente que comprende los pasos de

(a) mezclar la sal sódica del compuesto ácido *trans*-4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla;

55 (b) compactarla con rodillos, después moler dicha mezcla;

(c) lubricar la mezcla resultante, y

60 (d) comprimir la mezcla resultante en forma de una forma farmacéutica sólida oral.

Las cantidades de los ingredientes, representadas por porcentajes en peso de la composición farmacéutica, utilizadas en cada ejemplo, se indican en las tablas respectivas ubicadas después de las respectivas descripciones. Otra realización de la presente invención es un proceso para la fabricación de un comprimido de acuerdo con la presente invención.

65

Las composiciones farmacéuticas de dosis oral fija de la invención son comprimidos de baja friabilidad. Preferentemente la friabilidad no es mayor de 0,8%. La friabilidad se mide por métodos estándar conocidos por los expertos en la materia, véase el procedimiento armonizado indicado en las farmacopeas USP <1216> y EP 2.9.7 y JP.

5 Las composiciones farmacéuticas de dosis oral fija de la invención son comprimidos de dureza adecuada (por ej., una dureza promedio que varía entre aproximadamente 30 N y aproximadamente 110 N). Dicha dureza promedio se determina antes de la aplicación de cualquier recubrimiento de película sobre las combinaciones farmacéuticas de dosis oral fija. En ese sentido, una realización preferida de esta invención apunta a composiciones farmacéuticas orales que están recubiertas con película. Los recubrimientos con película adecuados, se conocen y se comercializan o se pueden elaborar según métodos conocidos. Habitualmente el material del recubrimiento de película es un material de recubrimiento de película polimérico que comprende materiales como hidroxipropilmetilcelulosa o alcohol polivinílico, polietilenglicol, lecitina, talco y colorante. Habitualmente, un material de recubrimiento de película se aplica en una cantidad tal como para proporcionar un recubrimiento de película que varíe entre aproximadamente 1% y aproximadamente 6% en peso del comprimido recubierto con película. Se puede aplicar un recubrimiento que contenga alcohol polivinílico y materiales como polietilenglicol, talco y colorantes (como Opadry AMB u Opadry II 85F) como una barrera para la humedad, de modo de proporcionar protección adicional contra la humedad y evitar la conversión del principio activo en otras formas polimórficas. También se puede lograr una protección suficiente contra la humedad a través de diversos empaques, que incluyen, entre otros: frascos de HDPE sellados mediante calentamiento por inducción con o sin desecante, y materiales de empaque tipo blíster conocidos en la industria por tener bajos índices de permeabilidad al vapor de agua (es decir, aluminio/aluminio, PVC/PCTFE (cloruro de polivinilo/policlorotrifluoroetileno), ACLAR).

La invención proporciona un proceso para la preparación de composiciones farmacéuticas orales como las descritas en este documento previamente. Dicha combinación farmacéutica de dosis oral fija se puede producir procesando componentes como los definidos antes en las cantidades apropiadas, para elaborar combinaciones farmacéuticas unitarias de dosis oral fija.

Las composiciones farmacéuticas son útiles para tratar o prevenir una afección o un trastorno asociados con la actividad de DGAT1. Las afecciones para las cuales es útil la presente invención incluyen, pero no exclusivamente, un trastorno metabólico como obesidad, diabetes, anorexia nerviosa, bulimia, caquexia, síndrome X, resistencia a la insulina, hipoglucemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, quilomicronemia, quilomicronemia familiar y enfermedad de hígado graso no alcohólico; enfermedades cardiovasculares como aterosclerosis, arteriosclerosis, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía coronaria, cardiomiopatía, infarto de miocardio, angina de pecho, hipertensión, hipotensión, accidente cerebrovascular, isquemia, lesión por isquemia-reperusión, aneurisma, reestenosis y estenosis vascular; enfermedades neoplásicas, como tumores sólidos, cáncer de piel, melanoma, linfoma y cánceres endoteliales, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de estómago, otros tipos de cáncer del tracto gastrointestinal (por ejemplo cáncer esofágico y cáncer pancreático), cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de cuello de útero, cáncer uterino, cáncer testicular y cáncer de ovario; afecciones dermatológicas como acné vulgar. Aún en otro aspecto, las composiciones farmacéuticas son útiles como un anorexígeno.

La presente invención proporciona por lo tanto un método para tratar o prevenir una afección o un trastorno asociados con la actividad de DGAT1, que comprende administrar a un animal, incluido un paciente humano, que necesita dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención.

La presente invención proporciona asimismo el uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención para la fabricación de un medicamento destinado a tratar o prevenir una afección o un trastorno asociados con la actividad de DGAT1.

La presente invención proporciona asimismo una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención para usar en el tratamiento o la prevención de una afección o un trastorno asociados con la actividad de DGAT1.

55 Finalmente, la dosis exacta del agente activo y la formulación particular que se va a administrar dependen de una serie de factores, por ej., la afección a tratar, la duración deseada del tratamiento y la velocidad de liberación del agente activo. Por ejemplo, la cantidad necesaria de agente activo y su velocidad de liberación se pueden determinar basándose en técnicas conocidas *in vitro* o *in vivo*, que determinan cuánto tiempo permanece una concentración particular del agente activo en el plasma sanguíneo a un nivel aceptable para un efecto terapéutico.

60 La descripción anterior da a conocer totalmente la invención incluidas sus realizaciones preferidas. Las modificaciones y las mejoras de las realizaciones dadas a conocer específicamente en este documento están comprendidas por el alcance de las reivindicaciones siguientes. Se cree que un experto en la materia puede, usando la descripción precedente, sin más elaboración, utilizar la presente invención en toda su extensión. Por consiguiente, los ejemplos de este documento se interpretarán como meramente ilustrativos y de ninguna manera como una limitación del alcance de la presente invención.

## Ejemplos

### Metodología del Ejemplo A: PRUEBA DE DISOLUCIÓN

Se analiza la disolución de los comprimidos de los ejemplos en 900 ml de solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8 con paletas a 75 rpm.

El conjunto consta de lo siguiente: un recipiente cubierto hecho de vidrio u otro material inerte y transparente; un motor y una paleta formada por un aspa y un eje de la paleta, como elemento de agitación. El recipiente está parcialmente inmerso en un baño de agua adecuado, de cualquier tamaño conveniente, o colocado en una camisa de calentamiento. El baño de agua o la camisa de calentamiento permiten mantener la temperatura dentro de los recipientes a  $37 \pm 0,5$  °C durante la prueba, y mantener el fluido del baño en movimiento constante y suave. Ninguna parte del conjunto, incluido el entorno en el que está ubicado el conjunto, contribuye a un movimiento, una agitación o una vibración importantes, más allá de los debidos al elemento de agitación que gira suavemente. El aparato que permite la observación de la muestra y del elemento de agitación durante la prueba, tiene las dimensiones y capacidades siguientes: la altura es de 160 mm a 210 mm y su diámetro interno es de 98 mm a 106 mm. Sus lados tienen rebordes en la parte superior. Se puede utilizar una cubierta ajustada para retardar la evaporación. El eje de la paleta está posicionado de modo que su vertical no esté en ningún punto a más de 2 mm del eje vertical del recipiente y rote suavemente sin un bamboleo significativo. La línea central vertical del aspa pasa a través del eje de la paleta, de modo que la parte inferior del aspa queda al ras con la parte inferior del eje de la paleta. El diseño de la paleta es el que se muestra en la USP <711>, Fig. 2. La distancia de  $25 \pm 2$  mm entre la cuchilla y el fondo interior del recipiente se mantiene durante la prueba. La cuchilla y el eje de la paleta, rígidos, metálicos o adecuadamente inertes, componen una sola entidad. Se puede usar un diseño desmontable de dos partes adecuado siempre que el conjunto permanezca firmemente encastrado durante la prueba. El aspa y el eje de la paleta se pueden recubrir con un recubrimiento inerte adecuado. Se permite que la unidad de dosificación se hunda en el fondo del recipiente antes de que comience a girar el aspa. Se puede unir una pieza pequeña suelta de material no reactivo, de no más de unas pocas vueltas de alambre helicoidal, a las unidades de dosificación que de otra manera flotarían. Se pueden utilizar otros dispositivos de hundimiento validados. Se coloca 1 L de una solución amortiguadora acuosa, ajustada a pH  $6,8 \pm 0,05$  (solución amortiguadora de fosfato 0,05 M obtenida disolviendo 6,805 g de sulfato ácido de potasio y 0,896 g de hidróxido de sodio y diluyendo a 1000 ml con agua, y ajustando el pH a  $6,80 \pm 0,05$  utilizando hidróxido de sodio 0,2 M o ácido fosfórico 1 M; denominada de aquí en adelante "Medio de disolución") en el recipiente del aparato, se monta el aparato, se equilibra el medio de disolución a  $37 \pm 0,5$  °C, y se retira el termómetro. Se coloca 1 forma farmacéutica (por ej. un comprimido o una cápsula) en el aparato, teniendo cuidado de excluir las burbujas de aire de la superficie de la unidad de la forma farmacéutica, e inmediatamente el aparato se opera a una velocidad de  $75 \pm 2$  rpm. Dentro del intervalo de tiempo especificado (por ej. 10, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 min.), o a cada uno de los tiempos establecidos, se extrae una muestra (> 1 ml) de una zona a medio camino entre la superficie del Medio de disolución y la parte superior del aspa giratoria, a no menos de 1 cm de la pared del recipiente. [NOTA: las alícuotas extraídas para análisis se reemplazan con volúmenes iguales de Medio de disolución recién preparado a 37 °C o, cuando se puede demostrar que no es necesario reemplazar el medio, el cambio de volumen se corrige en el cálculo.

El recipiente se mantiene cubierto mientras dura la prueba, y se verifica la temperatura de la mezcla sometida a prueba en los tiempos adecuados]. La muestra se filtra a través de un filtro adecuado, por ej. un filtro de PVDF de 0,45 µm (Millipore) y los primeros mililitros (2 a 3 ml) del filtrado se descartan. El análisis se realiza por HPLC o detección UV. La prueba se repite al menos 6 veces, con unidades adicionales de la forma farmacéutica.

### Metodología del Ejemplo B: PRUEBA DE DUREZA

Se usó un durómetro Schleuniger 8M para llevar a cabo la prueba de dureza de los comprimidos. Los comprimidos se colocaron sobre la plataforma del instrumento. Cada comprimido se orientó a lo largo en la misma posición, de acuerdo con las marcas distintivas (cuando correspondió). La prueba se realizó en 10 comprimidos de cada lote y a cada fuerza de compresión.

### Ejemplo 1: Ejemplo de referencia

Se mezclan la sal sódica del ácido *trans*-(4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, con celulosa microcristalina (parcial) y crosповidona (intragranular) en un mezclador de bajo cizallamiento. Los contenidos mezclados, junto con la celulosa microcristalina restante se pasan a través de un molino oscilante equipado con un tamiz adecuado. Los contenidos tamizados se mezclan en un mezclador de bajo cizallamiento durante un tiempo adecuado. Se mezcla dióxido de silicio coloidal tamizado a través de un tamiz apropiado con la mezcla del paso anterior, y los contenidos se mezclan durante un tiempo adecuado. Se agrega a la premezcla estearato de magnesio tamizado a través de un tamiz de tamaño adecuado, y se mezcla durante un tiempo adecuado. Se pasa la premezcla intragranular lubricada a través de un sistema de compactación con rodillos, para la densificación a los parámetros optimizados para la velocidad de alimentación, la velocidad del rodillo y la fuerza de rodamiento. Las tiras del proceso se recogen y se pasan a través de un molino oscilante equipado con un tamiz adecuado para obtener el material molido deseado. El material molido se mezcla luego con crosповidona extragranular tamizada previamente,

y se mezcla en un mezclador de bajo cizallamiento durante un tiempo adecuado. A la mezcla se le agrega estearato de magnesio tamizado previamente, y se mezcla durante un tiempo adecuado. La mezcla final se comprime a continuación hasta el peso deseado del comprimido para lograr el espesor, la dureza y el tiempo de desintegración óptimos.

5 Ejemplo 1.A Comprimido sin recubrimiento que contiene un inhibidor de DGAT1, (5 mg de principio activo, basado en el ácido libre del compuesto 1)

Ingredientes	mg/compr.
Sal sódica del ácido trans-(4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	5,26
Celulosa microcristalina	86,24
Crospovidona	7,0
Dióxido de silicio coloidal	0,5
Estearato de magnesio	1,0
Peso total	100 mg

10 Ejemplo 1.B Comprimido sin recubrimiento que contiene un inhibidor de DGAT1, (10 mg de principio activo, basado en el ácido libre del compuesto 1)

Ingredientes	mg/compr.
Sal sódica del ácido trans-(4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	10,51
Celulosa microcristalina	172,49
Crospovidona	14,0
Dióxido de silicio coloidal	1,0
Estearato de magnesio	1,0
Peso total	100 mg

15 La tabla siguiente muestra la disolución de los comprimidos del Ejemplo 1.A que se comprimen a dos durezas diferentes, es decir, 6 kN y 12 kN. La disolución para los lotes se realizó utilizando el método USP-2 paleta / 0,4% de CTAB / solución amortiguadora de pH 6,8 / 50 rpm.

Tabla de resumen de la disolución del ejemplo 1.A (a dos niveles de dureza)

Dureza de compresión	% de compuesto de fórmula (II) liberado (% p/p) a los tiempos siguientes (en minutos)				
	10 min	20 min	30 min	45 min	60 min
6 kN	65	82	91	101	103
12 kN	48	77	82	86	89

20 **Ejemplo 2: Efecto del tensioactivo con propiedades lubricantes**

Método para preparar una composición farmacéutica:

25 Se agregan al agente terapéutico, celulosa microcristalina (Avicel), tensioactivo (laurilsulfato de sodio), desintegrante (interno) y deslizante (Aerosil 200) (interno). La mezcla se tamiza y se mezcla antes de la lubricación. Luego se agrega el lubricante (interno) al mezclador de contenedores y se mezcla durante un tiempo adecuado. La mezcla se compacta con rodillo utilizando un compactador de rodillos, y luego se muele. Se agregan desintegrante (externo) y deslizante (Aerosil 200) (externo) a la mezcla y se homogeneiza en el mezclador de contenedores. Después, la mezcla obtenida se mezcla con lubricante (excipiente externo), y se tamiza en un mezclador de contenedores. La mezcla final obtenida se comprime en forma de comprimidos que pesan aproximadamente 100 mg.

35 La tabla siguiente muestra el efecto de un tensioactivo con propiedades lubricantes. La tabla siguiente muestra dos formulaciones, una con y otra sin laurilsulfato de sodio.

• **Tabla: Efecto del tensioactivo con propiedades lubricantes**

Número de lote	Ejemplo 2A	Ejemplo 2B
Concentración	25 mg	25 mg
Materiales	mg/comprimido	mg/comprimido
Compuesto de fórmula (II)	26,28	26,28
<b>Laurilsulfato de sodio</b>	-	<b>2</b>
Avicel PH 102	18,22	18,22
Lactosa anhidra	36	36
Glicolato sódico de almidón (interno)	3	3
L-HPC LH 21	10	10
Aerosil 200 (interno)	0,25	0,25
Estearilfumarato de sodio (interno)	0,5	0,5
Glicolato sódico de almidón (externo)	3	3
Aerosil 200 (externo)	0,25	0,25
Estearilfumarato de sodio (externo)	0,5	0,5
Peso total (mg)	100	100
Propiedades del comprimido		
Utillaje	redondo de 6 mm	redondo de 6 mm
Peso medio (mg)	99,4	100,5
Fuerza de compresión (kN)	4,1	4,9
Dureza media (N)	64,2	64,2

L-HPC LH 21: hidroxipropilcelulosa poco sustituida

Los perfiles de disolución de las formulaciones anteriores se indican a continuación.

5

Tabla de resumen de disolución del ejemplo 2 (con y sin tensioactivo)

Muestra	% de compuesto liberado (% p/p) a los tiempos siguientes (en minutos)				
	10	20	30	45	60
Sin tensioactivo	30	66	87	93	95
Con 2% de tensioactivo	50	84	92	94	94

10 La comparación de la disolución indica claramente una mayor velocidad de disolución a los dos tiempos iniciales para la formulación con 2% p/p de SLS. Por otra parte, durante el procesamiento del lote que contiene SLS, se observó que la tendencia a la adherencia a los rodillos del compactador también se redujo significativamente. Por lo tanto, las ventajas desde el punto de vista de la disolución y el procesamiento hicieron que fuera crucial incluir un tensioactivo con propiedades lubricantes en la formulación.

### 15 **Ejemplo 3: Efecto de un aglutinante seco con propiedades desintegrantes**

El efecto de un aglutinante seco con propiedades desintegrantes se puede evaluar de la manera siguiente: en el ejemplo 3B, la no inclusión de L-HPC LH-21 se compensó mediante una cantidad similar de Avicel PH-102 en la fase externa.

Número de lote	Ejemplo 3A	Ejemplo 3B
Concentración	25 mg	25 mg
Materiales	mg/comprimido	mg/comprimido
Compuesto de fórmula (II)	26,28	26,28
Laurilsulfato de sodio	2	2
Avicel PH 102 (interno)	16,72	16,72
Lactosa anhidra	36	36
Glicolato sódico de almidón (interno)	3	3

Número de lote	Ejemplo 3A	Ejemplo 3B
<b>L-HPC LH 21</b>	<b>10</b>	-
Aerosil 200 (interno)	0,25	0,25
Estearilfumarato de sodio (interno)	1	1
Avicel PH 102 (externo)	-	10
Glicolato sódico de almidón (externo)	3	3
Aerosil 200 (externo)	0,25	0,25
Estearilfumarato de sodio (externo)	1,5	1,5
Peso total (mg)	100	100
Propiedades del comprimido		
Utillaje	redondo estándar de 6 mm,	redondo estándar de 6 mm,
Peso medio (mg)	102,4	101,0
Fuerza de compresión (kN)	8,4	8,1
Dureza media (N)	89,0	89,2
% de friabilidad (500 rotaciones)	0,06	0,65

L-HPC LH 21: hidroxipropilcelulosa poco sustituida

5 La tabla siguiente proporciona detalles del perfil de disolución de las formulaciones anteriores y de las muestras de baja y alta dureza de cada uno de los lotes.

Muestra	% de compuesto liberado (% p/p) a los tiempos siguientes (en minutos)				
	10	20	30	45	60
Ej. 3A (35 N de dureza)	56	95	95	96	96
Ej. 3A (89 N de dureza)	44	75	90	94	96
Ej. 3B (38 N de dureza)	51	90	97	98	98
Ej. 3B (90 N de dureza)	40	73	90	96	98

10 La tabla anterior muestra que no hay una diferencia clara entre los perfiles de disolución, en términos de cambios inducidos de formulación, con respecto a la presencia y ausencia de L-HPC LH-21. Sin embargo, desde el punto de vista del procesamiento, el lote del ejemplo 3B encontró problemas de adherencia durante la compactación con rodillos y la compresión posterior (a fuerzas de 5 kN y menores). Por otra parte, se observó que para la formulación sin el aglutinante seco bajo consideración, las lecturas de fuerza de rodamiento de la compactación con rodillos fueron menos estables en comparación con las de la formulación del ejemplo 3A.

15 La friabilidad de una formulación que contenía un aglutinante seco con propiedades lubricantes fue menor.

Por lo tanto, un aglutinante seco con propiedades lubricantes es un componente esencial de las formulaciones de la presente invención.

20 **Ejemplo 4: Efecto del tipo de relleno**

	Ejemplo 4A	Ejemplo 4B
Presentación	25 mg	25 mg
Materiales	mg/comprimido	mg/comprimido
Compuesto de fórmula (II)	26,28	26,28
Laurilsulfato de sodio	2	2
<b>Avicel PH 102</b>	<b>18,22</b>	<b>18,22</b>
<b>Fosfato dicálcico anhidro</b>	<b>36</b>	-
<b>Lactosa anhidra</b>	-	<b>36</b>
Glicolato sódico de almidón (interno)	3	3

	Ejemplo 4A	Ejemplo 4B
L-HPC LH 21	10	10
Aerosil 200 (interno)	0,25	0,25
Estearilfumarato de sodio (interno)	0,5	0,5
Glicolato sódico de almidón (externo)	3	3
Aerosil 200 (externo)	0,25	0,25
Estearilfumarato de sodio (externo)	0,5	0,5
Peso total (mg)	100	100
Propiedades del comprimido		
Utillaje	redondo de 6 mm	redondo de 6 mm
Fuerza de compresión (kN)	9,59	4,9
Dureza media (N)	86,6	64,2
% de friabilidad (500 rotaciones)	0,29%	NA
Avicel PH 102: celulosa microcristalina (MCC)		
Fosfato dicálcico anhidro: DCP		

Los perfiles de disolución de los ejemplos 4A y 4B se indican en la tabla siguiente.

- 5 La comparación de la disolución de la tabla indica claramente que los comprimidos de núcleo del lote que contiene MCC:DCP en una relación 1:2 presentan un perfil más lento que el lote que contiene MCC: lactosa anhidra en una relación 1:2.

Muestra	% de compuesto liberado (% p/p) a los tiempos siguientes (en minutos)				
	10	20	30	45	60
Ej. 4A (25 N de dureza)	33	51	60	68	80
Ej. 4B (47 N de dureza)	57	92	94	95	97
Ej. 4B (99 N de dureza)	46	78	92	94	97

10 **Ejemplo 5, Variantes de 25 mg sin recubrimiento con diferentes tipos de desintegrantes**

15 El agente terapéutico en estos ejemplos es el compuesto de fórmula (II). La tabla siguiente muestra la formulación para los ejemplos 5A, 5B y 5C que tienen 25 mg del agente terapéutico, los 25 mg se refieren a la cantidad del compuesto de fórmula (I). Los ejemplos 5A, 5B y 5C proporcionan realizaciones posibles de una forma farmacéutica en comprimido, empleando diversos desintegrantes.

20 Se agregan al agente terapéutico, celulosa microcristalina (Avicel), laurilsulfato de sodio, desintegrante (interno) y Aerosil 200 (interno). La mezcla se tamiza y se mezcla antes de la lubricación. Después se agrega estearilfumarato de sodio (interno) al mezclador de contenedores y se mezcla durante un tiempo apropiado. La mezcla se compacta con rodillo utilizando un compactador de rodillos, y luego se muele. Se agregan a la mezcla desintegrante (externo) y Aerosil 200 (externo) y se homogeneiza en mezclador de contenedores. Después, la mezcla obtenida se mezcla con estearilfumarato de sodio (excipiente externo) y se tamiza en un mezclador de contenedores. La mezcla final obtenida se comprime después en forma de comprimidos que pesan aproximadamente 100 mg. Los datos de disolución de estos ejemplos a pH 6,8 se muestran en la tabla siguiente.

**Tabla. Variantes de 25 mg sin recubrimiento con diferentes tipos de desintegrantes**

Número de lote	Ejemplo 5.1	Ejemplo 5.2	Ejemplo 5.3
Presentación	25 mg	25 mg	25 mg
Materiales	mg/comprimido	mg/comprimido	mg/comprimido
Agente terapéutico	26,28	26,28	26,28
Laurilsulfato de sodio	2	2	2
Avicel PH 102	18,22	18,22	18,22
Lactosa anhidra	36	36	36

Número de lote	Ejemplo 5.1	Ejemplo 5.2	Ejemplo 5.3
<b>Desintegrante (interno)</b>	<b>3 (SSG)</b>	<b>3 (PVP XL)</b>	<b>3 (Ac-Di-Sol)</b>
L-HPC LH 21	1	10	10
Aerosil 200 (interno)	0,25	0,25	0,25
Estearilfumarato de sodio (interno)	0,5	0,5	0,5
<b>Desintegrante (externo)</b>	<b>3 (SSG)</b>	<b>3 (PVP XL)</b>	<b>3 (Ac-Di-Sol)</b>
Aerosil 200 (externo)	0,25	0,25	0,25
Estearilfumarato de sodio (externo)	0,5	0,5	0,5
Peso total (mg)	100	100	100
Propiedades del comprimido			
Utillaje	redondo de 6 mm	redondo de 6 mm	redondo de 6 mm
Peso medio (mg)	100,1	102,3	99,2
Fuerza de compresión (kN)	6,1	6,3	6,1
Dureza media (N)	76,6	84,2	82,4
% de friabilidad (500 rotaciones)	0,41	0,08	0,75

SSG = glicolato sódico de almidón;

PVP-XL: polivinilpirrolidona reticulada

Ac-di-sol: croscarmelosa sódica;

L-HPC 21: hidroxipropilcelulosa poco sustituida

5

**Tabla. Perfiles de disolución para los Ejemplos 5.1-5.3.**

Medio de disolución: 900 ml de fosfato de pH 6,8 + 0.05% de CTAB; paleta a 75 rpm; método HPLC; agitación rápida 45 a 60 min.

10

	Tiempo (min)	10	20	30	45	60
% de liberación del compuesto de fórmula (II)	Ejemplo 5.1 (SSG)(2,8 kN)	36,3	73,3	83,4	90,3	93,8
	Ejemplo 5.1 (SSG)(8,3 kN)	30,0	58,2	78,5	88,0	92,9
	Ejemplo 5.2 (PVP-XL) (2,8 kN)	27,9	65,0	84,3	92,0	94,0
	Ejemplo 5.2 (PVP-XL) (8,0 kN)	21,9	51,2	74,5	87,9	93,1
	Ejemplo 5.3 (Ac-di-sol) (2,5 kN)	46,3	78,7	84,3	89,1	91,2
	Ejemplo 5.3 (Ac-di-sol)(8,0 kN)	38,0	67,2	81,9	85,6	90,9

15

Se puede observar de la tabla anterior que los comprimidos de núcleo formulados con polivinilpirrolidona reticulada (PVP-XL) presentan una liberación más lenta en comparación con las formulaciones basadas en glicolato sódico de almidón (SSG) y croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol). Además, se observó que la polivinilpirrolidona reticulada (PVP-XL) era incompatible con la sustancia farmacológica debido a la presencia de formaldehído residual. También se observó que las formulaciones que contenían croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol) se volvían amarillas al prepararlas y exponerlas a 50 °C en ambiente seco, así como a 50 °C/75% de humedad residual durante 4 semanas.

20

Por lo tanto, un desintegrante muy preferido es glicolato sódico de almidón, que también le confiere un buen nivel de friabilidad.

Ejemplo 6, comprimido de 25 mg

25

El agente terapéutico en estos ejemplos es el compuesto de fórmula (II). La tabla siguiente muestra la formulación para los ejemplos 6.1 a 6.4 que tienen 25 mg de agente terapéutico, los 25 mg se refieren a la cantidad del compuesto de fórmula (I). Los comprimidos para los ejemplos 6.1 a 6.4 se elaboraron mediante el mismo proceso descrito en el ejemplo 2.

30

**Tabla: Variantes de 25 mg sin recubrimiento con diferentes niveles de desintegrante**

Número de lote	Ejemplo 6.1	Ejemplo 6.2	Ejemplo 6.3	Ejemplo 6.4
Presentación	25 mg	25 mg	25 mg	25 mg
Materiales	mg/comprimido	mg/comprimido	mg/comprimido	mg/comprimido
Agente terapéutico	26,28	26,28	26,28	26,28
Laurilsulfato de sodio	2	2	2	2
Avicel PH 102	19,57	18,72	16,72	15,72
Lactosa anhidra	39,15	38	36	34
<b>Glicolato sódico de almidón (interno)</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>4,5</b>
L-HPC LH 21	10	10	10	10
Aerosil 200 (interno)	0,25	0,25	0,25	0,25
Estearilfumarato de sodio (interno)	1	1	1	1
<b>Glicolato sódico de almidón (externo)</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>4,5</b>
Aerosil 200 (externo)	0,25	0,25	0,25	0,25
Estearilfumarato de sodio (externo)	1,5	1,5	1,5	1,5
Peso total (mg)	100	100	100	100
Propiedades del comprimido				
Utillaje	redondo de 6 mm			
Peso medio (mg)	-	101,6	101,8	100,5
Fuerza de compresión (kN)	-	6,0	6,0	6,1
Dureza media (N)	86,7	78,8	75,8	82,4
% de friabilidad (500 rotaciones)		0,29	0,12	0,18

Los datos de velocidad de disolución in vitro de los ejemplos 6.1 a 6.4 se proporcionan en la tabla siguiente.

- 5 **Tabla.** Velocidad de disolución in vitro de los ejemplos 6.1 a 6.4  
Medio de disolución: 900 ml de fosfato de pH 6,8 + 0,05% de CTAB (bromuro de cetiltrimetilamonio); paleta a 75 rpm; método HPLC; agitación rápida 45 a 60 min.

	Tiempo (min)	10	20	30	45	60
% de liberación del compuesto de fórmula (II)	Ejemplo 6.1: 0% de SSG (3,0 kN)	21,15	50,56	74,45	89,81	93,21
	Ejemplo 6.1: 0% de SSG (7,9 kN)	32,66	77,01	91,90	93,40	94,28
	Ejemplo 6.2: 2% de SSG (3,4 kN)	30,78	62,63	81,91	94,82	96,07
	Ejemplo 6.2: 2% de SSG (8,0 kN)	40,47	80,34	93,95	96,07	97,35
	Ejemplo 6.3: 6% de SSG (3,1 kN)	44,29	75,02	89,89	94,23	96,04
	Ejemplo 6.3: 6% de SSG (8,4 kN)	56,42	95,26	95,04	96,34	96,48
	Ejemplo 6.4: 9% de SSG (3,0 kN)	39,55	74,20	92,06	96,12	98,03
	Ejemplo 6: 9% de SSG (8,3 kN)	52,35	89,48	93,43	97,17	98,85

- 10 Los perfiles de disolución muestran un orden de rangos claro en términos de nivel del desintegrante y la velocidad de disolución hasta el nivel de 6%. No hubo una diferencia significativa en las velocidades de liberación entre 6% y 9%. Más del 90% del agente terapéutico se libera de los ejemplos con un desintegrante. Los desintegrantes habitualmente disminuyen la compresibilidad de la formulación y niveles más altos conducirán a una disminución de la dureza del comprimido y/o problemas de friabilidad. Por lo tanto, se debe encontrar un equilibrio fino entre la cantidad de desintegrante y otras propiedades de la formulación.

El desintegrante se distribuye equitativamente entre los componentes internos y externos. Por ejemplo, 6% se distribuye como 3% de componentes internos y 3% de componentes externos, respectivamente, y 2% se distribuye como 1% de componentes internos y 1% de componentes externos, respectivamente.

- 20 **Ejemplo 7, comprimido de 2 mg**

El agente terapéutico en este ejemplo es el compuesto de fórmula (II). Las tablas siguientes muestran la formulación para el ejemplo 7 que tiene 2 mg de agente terapéutico, los 2 mg se refieren a la cantidad de compuesto de fórmula (I).

Presentación	2 mg
Materiales	mg/comprimido
Agente terapéutico	2,10
Laurilsulfato de sodio	2
Avicel PH 102 (interno)	25,63
Lactosa Anhidra DT	51,27
Glicolato sódico de almidón (interno)	3
L-HPC LH 21	10
Aerosil 200 (interno)	0,25
Estearilfumarato de sodio (interno)	1
Glicolato sódico de almidón (externo)	3
Aerosil 200 (externo)	0,25
Estearilfumarato de sodio (externo)	1,5
Peso total (mg)	100
Propiedades del comprimido	
Utillaje	redondo estándar de 6 mm
Fuerza de compresión (kN)	8,0
Dureza media (N)	34,0
% de friabilidad (500 rotaciones)	0,66 (6 kN, 23,6 N de dureza)
DT mins (con disc.)	4,8

5

**Ejemplo 8:** Comprimidos sin recubrimiento presentación de 20 mg con 6% de desintegrante y 2% de desintegrante

El agente terapéutico en estos ejemplos es el compuesto de fórmula (II). La tabla siguiente muestra las formulaciones para los ejemplos 8.1 a 8.2 que tienen 20 mg de agente terapéutico, los 20 mg se refieren a la cantidad de compuesto de fórmula (I).

10

Número de lote	Ejemplo 8.1	Ejemplo 8.2
Presentación	20 mg	20 mg
Materiales	mg/comprimido	mg/comprimido
Agente terapéutico	21,02	21,02
Laurilsulfato de sodio	2	2
Avicel PH 102	19,33	20,67
Lactosa anhidra	38,67	41,33
Glicolato sódico de almidón (interno)	3	1
L-HPC LH 21	10	10
Aerosil 200 (interno)	0,25	0,25
Estearilfumarato de sodio (interno)	1,0	1,0
Glicolato sódico de almidón (externo)	3	1
Aerosil 200 (externo)	0,25	0,25
Estearilfumarato de sodio (externo)	1,5	1,5
Peso total (mg)	100	100

**Ejemplo 9:** Estabilidad técnica de los ejemplos

Los datos de estabilidad técnica resumidos en las tablas siguientes muestran que los comprimidos de la presente invención tienen buena estabilidad incluso sin desecante. Los comprimidos se acondicionaron en frascos de HPDE de 90 cc sellados mediante calentamiento por inducción.

5 Tabla: Datos químicos: 25 mg, 2% de desintegrante, comprimido - Ejemplo 6.2

Condiciones de almacenamiento		Valoración de principio activo [% de compuesto de fórmula (II)]	Productos de degradación
Análisis inicial		98,6	Ninguno por encima de 0,05%
25 °C/60% de HR	1 mes	98,1	Ninguno por encima de 0,05%
	9 meses	97,3	Ninguno por encima de 0,05%
40 °C/75% de HR	1 mes	98,5	Ninguno por encima de 0,05%
	3 meses	96,3	Ninguno por encima de 0,05%

HR = humedad relativa

10 Tabla: Datos físicos: 25 mg, 2% de desintegrante, comprimido - Ejemplo 6.2

Condiciones de almacenamiento	Aspecto	Disolución después de 45 min [%]		Contenido de agua [%]
		Promedio (n)	[mín, máx]	
Análisis inicial	Cumple*	93 (12)	[91, 98]	3,1
25 °C/60% de HR	1 mes	95 (6)	[93, 97]	4,3
	40 °C/75% de HR	94 (6)	[92, 96]	4,1
	3 meses	96 (6)	[95, 98]	4,4
	6 meses	91 (6)	[89, 93]	-

HR = humedad relativa

Tabla: Datos químicos: 25 mg, 6% de desintegrante, comprimido - Ejemplo 6.3

Condiciones de almacenamiento		Valoración de principio activo [% de compuesto de fórmula (II)]	Productos de degradación
Análisis inicial		99,5	Ninguno por encima de 0,05%
25 °C/60% de HR	1 mes	99,0	Ninguno por encima de 0,05%
	6 meses	98,3	Ninguno por encima de 0,05%
	9 meses	97,3	Ninguno por encima de 0,05%
40 °C/75% de HR	1 mes	99,2	Ninguno por encima de 0,05%
	3 meses	97,6	Ninguno por encima de 0,05%
	6 meses	99,0	Ninguno por encima de 0,05%

15 HR = humedad relativa

Tabla: Datos físicos: 25 mg, 6% de desintegrante, comprimido - Ejemplo 6.3

Condiciones almacenamiento	de Aspecto	Disolución después de 45 min [%]		Contenido de agua [%]
		Promedio (n)	[mín, máx]	
Análisis inicial	Cumple*	95 (12)	[93, 98]	3,3
25 °C/60% de HR	1 mes	93 (6)	[90, 95]	4,1
	6 meses	93 (6)	[92, 94]	3,7
40 °C/75% de HR	1 mes	95 (6)	[91, 99]	4,4
	3 meses	98 (6)	[94, 103]	4,7
	6 meses	95 (6)	[92, 97]	5,1

HR = humedad relativa

#### Ejemplo 10: Biodisponibilidad de formulaciones en comprimido.

5 Se lleva a cabo un estudio en un solo centro, aleatorizado, abierto, de dosis única y de grupos paralelos para evaluar la biodisponibilidad relativa del agente terapéutico después de la administración oral de una única dosis del compuesto de fórmula (II) como formulaciones en comprimido (20 mg) administradas a sujetos sanos en condiciones de ayuno o alimentación (desayuno estándar de la FDA). Se inscriben un total de 120 sujetos y se distribuyen equitativamente en 10 5 grupos de tratamiento (24 sujetos/grupo de tratamiento en una relación 1:1:1:1:1).

- 10 • T1: un comprimido de 20 mg (Ejemplo 8.1) en condiciones de ayuno
- T2: un comprimido de 20 mg (Ejemplo 8.2) en condiciones de ayuno
- 15 • T3: dos comprimidos de 10 mg (Ejemplo de referencia 1.B) en condiciones de ayuno
- T4: un comprimido de 20 mg (Ejemplo 8.1) en condiciones de alimentación
- 20 • T5: un comprimido de 20 mg (Ejemplo 8.2) en condiciones de alimentación

20 Todos los sujetos participan en un período de selección de hasta 20 días (días -21 a -2), un período de referencia (día -1), un período de tratamiento de una sola dosis seguido de 36 días de visitas ambulatorias de seguimiento del paciente, y una evaluación de fin del estudio (día 36). Los sujetos que cumplen con los criterios de inclusión/exclusión en la selección son admitidos para evaluaciones de referencia el día antes de la administración de la dosis. Todos los resultados de la evaluación de seguridad de referencia deben estar disponibles antes de la administración de la dosis.

25 Se extraen muestras de sangre en serie para estudio farmacocinético (PK) los días 1 a 36 después de la administración del fármaco del estudio para determinar el perfil farmacocinético de diferentes formulaciones de la presente invención.

30 Las evaluaciones de seguridad incluyen exámenes físicos, ECG, signos vitales, análisis clínicos estándar, hematología, análisis bioquímico de la sangre, análisis de orina, y monitoreo de eventos adversos y eventos adversos graves.

#### Evaluaciones farmacocinéticas:

- 35 • Extracción de sangre para farmacocinética (3 mL en tubos de EDTA (plasma)): Pre-dosis, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 240, 312, 408, 504, 672, 840 horas post-dosis.
- El tiempo exacto de la extracción de sangre se registra en el CRDe.
- 40 • Analitos, medios y métodos: compuesto de fórmula (II) en el plasma mediante método LC-MS/MS validado.
- Parámetros farmacocinéticos del compuesto de fórmula (II) (a ser determinados para cada una de las formulaciones en comprimidos): C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, AUC<sub>0-last</sub>, AUC<sub>0-inf</sub>, t<sub>1/2</sub>, CL/F y V<sub>d</sub>/F
- 45 • Evaluaciones farmacocinéticas: Se proporcionan estadísticas descriptivas de todos los parámetros farmacocinéticos calculados.

50 *Tabla: Resumen de los parámetros farmacocinéticos luego de la administración oral única de 20 mg del agente terapéutico como el comprimido del Ejemplo 8.1, Ejemplo 8.2 o Ejemplo de referencia 1.B en condiciones de ayuno, o del Ejemplo 8.1, Ejemplo 8.2 en condiciones de alimentación, en sujetos sanos*

Parámetro farmacocinético		Ejemplo ayunas	8.1 Ejemplo ayunas	8.2 Ejemplo referencia comprimido	de Ejemplo 1.B alimentado	8.1 Ejemplo alimentado	8.2
T <sub>max</sub> (hr) <sup>a</sup>	N	24	24	24	23	22	
	Mediana	23,5	17,0	36,0	12,0	12,0	
	(mín,máx)	(9,95,144)	(4,00,120)	(4,00,144)	(2,00,119)	(4,00,48,0)	
C <sub>máx</sub> (ng/mL) <sup>a</sup>	N	24	24	24	23	22	
	Media ±	141 ± 85,5	161 ± 132	131 ± 84,0	260 ± 235	219 ± 190	
	(% de CV)	(60,5)	(81,7)	(64,3)	(90,4)	(86,7)	
T(1/2) (h) <sup>a, b</sup>	N	23	24	23	22	22	
	Media ±	136 ± 28,2	153 ± 59,2	140 ± 45,1	164 ± 95,0	139 ± 34,4	
	(% de CV)	(20,8)	(38,6)	(32,3)	(57,8)	(24,7)	
AUC <sub>clast</sub> (h*ng/mL) <sup>a</sup>	N	24	24	24	23	22	
	Media ±	18400 ± 11300	22100 ± 14500	20300 ± 13000	33100 ± 23200	29700 ± 16800	
	(% de CV)	(61,0)	(65,7)	(64,3)	(70,1)	(56,4)	
AUC <sub>inf</sub> (h*ng/mL) <sup>a, b</sup>	N	23	24	23	23	22	
	Media ±	19400 ± 11400	23100 ± 15500	21800 ± 13800	34000 ± 23300	30300 ± 16900	
	(% de CV)	(58,7)	(67,1)	(63,3)	(68,6)	(55,7)	
CL/F (mL/h) <sup>a, b</sup>	N	23	24	23	23	22	
	Media ±	1310±572	1330±882	1260±716	812±392	880±536	
	(% de CV)	(43,6)	(66,2)	(57,0)	(48,3)	(61,0)	
V <sub>z</sub> /F (mL) <sup>a, b</sup>	N	23	24	23	23	22	
	Media ±	252000±113000	269000±169000	254000±192000	194000±170000	172000±93000	
	(% de CV)	(45,1)	(62,8)	(75,6)	(87,9)	(54,2)	

<sup>a</sup>Los valores para los sujetos que vomitaron dentro de 2 x T<sub>máx</sub> no se incluyeron en esta tabla

<sup>b</sup>Los valores para los sujetos cuyo Rcuadrado ajustado <0,75 y/o cuya AUC % extrapolada > 25 no se incluyeron en esta tabla

5 Luego de la administración oral de comprimidos de 20 mg del compuesto de fórmula (II) como en el ejemplo 8.1 y el ejemplo 8.2 o el ejemplo de referencia 1.B a sujetos sanos en ayunas, los perfiles de concentración plasmática-tiempo fueron casi superponibles, especialmente en los últimos puntos de tiempo, lo que indica velocidades y grados de absorción y eliminación similares para las tres formulaciones. Hubo diferencias muy pequeñas en los parámetros farmacocinéticos (C<sub>máx</sub>, AUC<sub>clast</sub> y AUC<sub>inf</sub>) de las tres formulaciones. Sin embargo, esas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

10 Los ejemplos 8.1 y 8.2 son por lo tanto similares al ejemplo de referencia 1.B en términos de la velocidad y el grado de absorción del agente terapéutico

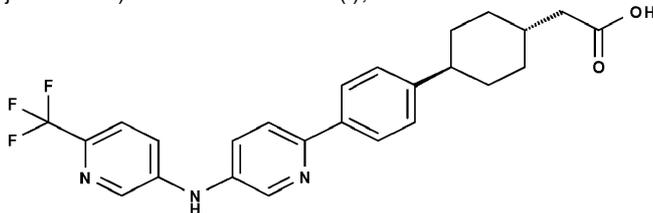
15 Por lo tanto, la invención proporciona una composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que presenta una o más, por ej. 1, 2 o 3 de las características deseables siguientes;

- un perfil de disolución que es adecuado para la administración del agente terapéutico,
- un perfil de compresión con una ventana de dureza amplia que sigue proporcionando una friabilidad, una dureza, un tiempo de desintegración y una disolución aceptables;
- una estabilidad suficiente para lograr una vida útil razonable;
- se puede lograr fácilmente una carga de fármaco relativamente alta, si se desea.

30 También se pueden obtener las formulaciones de la presente invención a través de un proceso de fabricación robusto, que proporcione buena fluidez, compactabilidad, y que minimice los problemas de adherencia y de decapado de las mezclas de compresión en la compresora rotatoria. El proceso y las formulaciones se pueden llevar a una escala mayor, con un rendimiento reproducible.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en forma de un comprimido con un recubrimiento de película opcional que contiene a) una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de sodio del compuesto ácido *trans*-(4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético de fórmula (I),



(I)

b) laurilsulfato de sodio como tensioactivo con propiedades lubricantes, en donde dicho tensioactivo está presente en una cantidad entre 0,1 y 5% en peso del comprimido, antes de cualquier recubrimiento con película opcional y basada en el ácido libre del compuesto de fórmula (I);

c) hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, ambas de viscosidad media a alta, y sus combinaciones, como aglutinante seco,

en donde dicho aglutinante seco está presente en una cantidad entre 2 y 20% en peso del comprimido, antes de cualquier recubrimiento con película opcional y basada en el ácido libre del compuesto de fórmula (I);

d) un relleno elegido entre celulosa microcristalina, fosfato dicálcico anhidro, lactosa anhidra y sus mezclas, y una combinación de celulosa microcristalina y fosfato dicálcico anhidro, y una combinación de celulosa microcristalina y lactosa, y

en donde dicho relleno está presente en una cantidad entre 4% y 85% en peso del comprimido, antes de cualquier recubrimiento con película opcional y basada en el ácido libre del compuesto de fórmula (I), y

e) glicolato sódico de almidón como desintegrante,

en donde dicho desintegrante está presente en una cantidad entre 1 y 10% en peso del comprimido, antes de cualquier recubrimiento con película opcional y basada en el ácido libre del compuesto de fórmula (I).

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el relleno está presente en una cantidad entre 20% y 85%, preferentemente entre 50% y 80% en peso del comprimido, antes de cualquier recubrimiento con película opcional y basada en el ácido libre del compuesto de fórmula (I).

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que contiene además un lubricante, en donde el lubricante se elige entre estearilfumarato de sodio y estearato de magnesio, y

en donde el lubricante está presente en una cantidad entre 0,1% y 10%, preferentemente entre 0,5% y 5% en peso del comprimido, antes de cualquier recubrimiento con película opcional y basada en el ácido libre del compuesto de fórmula (I).

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el lubricante es estearilfumarato de sodio.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que contiene además un deslizante, en donde el deslizante se elige entre dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco y sus combinaciones, y

en donde el deslizante está presente en una cantidad que varía entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 5%, preferentemente entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 1%, más preferentemente entre aproximadamente 0,25% y aproximadamente 1% en peso del comprimido, antes de cualquier recubrimiento con película opcional y basada en el ácido libre del compuesto de fórmula (I).

6. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la hidroxipropilmetilcelulosa o la hidroxipropilcelulosa como aglutinante seco, tienen ambas grados de viscosidad 3 o 6 cps, muy preferentemente hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC LH-21); y sus combinaciones.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el aglutinante seco está presente en una cantidad entre 5 y 15% en peso del comprimido, antes de cualquier recubrimiento con película opcional y basada en el ácido libre del compuesto de fórmula (I).

8. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el relleno es una combinación de celulosa microcristalina y fosfato dicálcico anhidro, o una combinación de celulosa microcristalina y lactosa en donde la relación entre los componentes del relleno es entre 1:5 y 1:1, preferentemente de 1:2.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el desintegrante está presente en una cantidad que es 2, 6 o 9% en peso del comprimido, antes de cualquier recubrimiento con película opcional y basada en el ácido libre del compuesto de fórmula (I).

5 10. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto de fórmula (I) está presente en una cantidad que varía entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 50%, preferentemente entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 30%, muy preferentemente entre aproximadamente 1% y 30% en peso del comprimido, antes de cualquier recubrimiento con película opcional y basada en el ácido libre del compuesto de fórmula (I).

10 11. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el tensioactivo es laurilsulfato de sodio; el aglutinante seco es hidroxipropilcelulosa poco sustituida (L-HPC LH-21); el relleno es una mezcla de celulosa microcristalina y lactosa en donde la relación entre la celulosa microcristalina y la lactosa es entre 1:5 y 1:1, preferentemente de 1:2, y el desintegrante es glicolato sódico de almidón.

15 12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, que contiene además el lubricante estearilfumarato de sodio.

20 13. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en forma de un comprimido recubierto con película, en donde el material del recubrimiento de película es un material de recubrimiento de película polimérico que contiene hidroxipropilmetilcelulosa o alcohol polivinílico, polietilenglicol, lecitina, talco y colorante.

14. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 13, destinada al tratamiento o la prevención de una afección o un trastorno asociados con la actividad de DGAT1.

25 15. Un proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 12 que comprende los pasos de:

- 30 a) mezclar la sal sódica del compuesto ácido *trans*-(4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético de fórmula (I), con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla; b) compactarla con rodillo, y después moler dicha mezcla; c) lubricar la mezcla resultante, y d) comprimir la mezcla resultante para obtener una forma farmacéutica sólida oral.