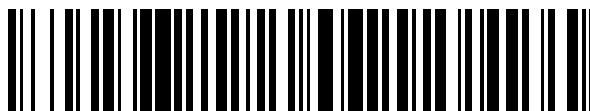


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 806**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 257/04 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2013 PCT/KR2013/011545**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.06.2014 WO14092489**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2013 E 13863463 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 2931720**

54 Título: **Dispersión sólida con solubilidad mejorada que comprende derivado de tetrazol como principio activo**

30 Prioridad:

13.12.2012 KR 20120145603

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

19.11.2019

73 Titular/es:

**HANMI PHARM. CO., LTD. (100.0%)
214 Muha-ro, Paltan-myeon, Hwaseong-si
Gyeonggi-do 445-910, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, YONG IL;
CHOI, JUN YOUNG;
CHOI, YOUNG KEUN;
PARK, JAE HYUN y
WOO, JONG SOO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 731 806 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

Dispersión sólida con solubilidad mejorada que comprende derivado de tetrazol como principio activo

5 **Campo de la invención**

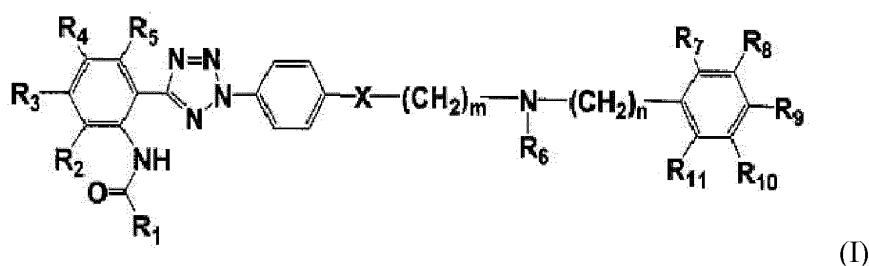
La presente invención se refiere a una dispersión sólida amorfa con solubilidad mejorada que comprende un derivado de tetrazol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo, y a una formulación farmacéutica que comprende el mismo.

10

Antecedentes de la invención

El siguiente derivado de tetrazol de fórmula (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se conocen como un inhibidor de p-glicoproteína, que tiene actividades inhibitoras en resistencia a múltiples fármacos en células cancerígenas (véase el documento de Patente KR n.º 10-0557093):

15



en la que R₁ a R₁₁, m, n y X son igual que se definen posteriormente.

20

Las P-glicoproteínas se encuentran en células endoteliales del tracto gastrointestinal, etc., y se conoce que limitan la absorción oral de ciertos fármacos. Algunos de los principales agentes anticancerígenos tales como paclitaxel, docetaxel y similares no pueden ser absorbidos en gran medida por el cuerpo, debido a la acción de P-glicoproteína, si se administran por vía oral (Schinkel *et al.*, Cell, 77, 491-502, 1994). Uno de los problemas críticos en la terapia anticancerígena es la expresión de resistencia frente a agentes anticancerígenos en células cancerígenas y, entre ellos, los problemas más críticos son la resistencia a múltiples fármacos (MDR) causada por la sobreexpresión de P-glicoproteína. En general, la MDR aumenta en las células cancerígenas a medida que aumenta el uso de agente anticancerígeno, y este es un factor causante que disminuye considerablemente las tasas de supervivencia de cáncer.

25

30

Por lo tanto, el inhibidor de P-glicoproteína que comprende un derivado de tetrazol de fórmula (I) puede inhibir la acción de la P-glicoproteína, permitiendo de ese modo la administración oral de ciertos fármacos y, de ese modo, se espera que sea eficaz frente a la MDR en células cancerígenas que está inducida por la sobreexpresión de P-glicoproteína.

35

No obstante, un derivado de tetrazol y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tienen solubilidades muy bajas y, de ese modo, es difícil esperar una buena tasa de absorción *in vivo*. Por lo tanto, existe la necesidad de mejorar la solubilidad y la tasa de absorción *in vivo* del fármaco mencionado anteriormente.

40

El documento de Patente WO 2005/033097 describe el uso de compuestos de fórmula (I) como inhibidores de MDR1. El documento de Patente US 2005/031692 describe un proceso para la formación de dispersiones amorfas. El documento de Patente WO 2007/027494 describe dispersiones amorfas de fármacos poco solubles. Kwak J. O. *et al.*, European Journal of Pharmacology, vol. 627, n.º 1-3, 10-02-10, describe el uso de HM30181 como inhibidor de MDR1.

45

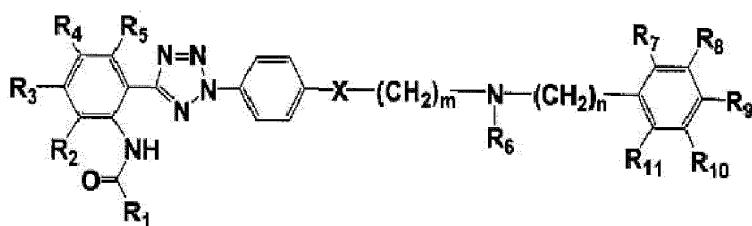
Sumario de la invención

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es mejorar la solubilidad y la tasa de absorción *in vivo* del derivado de tetrazol mencionado anteriormente y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

De acuerdo con un objetivo de la presente invención, se proporciona una dispersión sólida amorfa que comprende un derivado de tetrazol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo y un polímero soluble en agua, y una formulación farmacéutica que comprende los mismos:

55



(I)

en la que,

- 5 R₁ es quinolina, isoquinolina, quinoxalina, piridina, pirazina, naftaleno, fenilo, tiofeno, furano, 4-oxo-4H-cromeno o cinolina, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₅, hidroxilo, alcoxi C₁₋₅, halógeno, trifluorometilo, nitro o amino;
 R₂ a R₅ y R₈ a R₁₁ son cada uno independientemente H, hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo C₁-C₅ o alcoxi C₁₋₅; R₆ y R₇ son cada uno independientemente H, hidroxilo, halógeno, nitro, alquilenos C₁₋₅ o alcoxi C₁₋₅; y R₆ y R₇ pueden
 10 estar conectados para formar un anillo de 4 a 8 miembros;
 m y n son cada uno independientemente números enteros que varían de 0 a 4; y
 X es CH₂, O o S.

- 15 La dispersión sólida de la invención comprende un polímero soluble en agua para mejorar la solubilidad de su principio activo, es decir, el derivado de tetrazol de fórmula (I), mejorando de ese modo la tasa de absorción *in vivo* del mismo, y de ese modo se puede usar de forma eficaz para reducir MDR en células cancerígenas.

Breve descripción de las figuras

- 20 La Figura 1 es un gráfico que muestra las solubilidades de HM30181A, un derivado de tetrazol de fórmula (I), y las dispersiones sólidas que comprenden HM30181A y diferentes cantidades de polímero soluble en agua (Ejemplos 1 a 6).
 La Figura 2 es un gráfico que muestra las solubilidades de las dispersiones sólidas que comprenden HM30181A y diferentes tipos de ácido (Ejemplos 7 a 13).
 25 La Figura 3 muestra el patrón de difracción de rayos X de HM30181A.
 La Figura 4 muestra el patrón de difracción de rayos X de la dispersión sólida del Ejemplo 8.
 La Figura 5 es un gráfico que muestra la disolución del comprimido del Ejemplo 14 preparado mediante el uso de la dispersión sólida de la invención y el comprimido del Ejemplo Comparativo 1 preparado mediante mezcla
 sencilla con los ingredientes.

30

Descripción detallada de la invención

En lo sucesivo en el presente documento, se describe con detalle la presente invención.

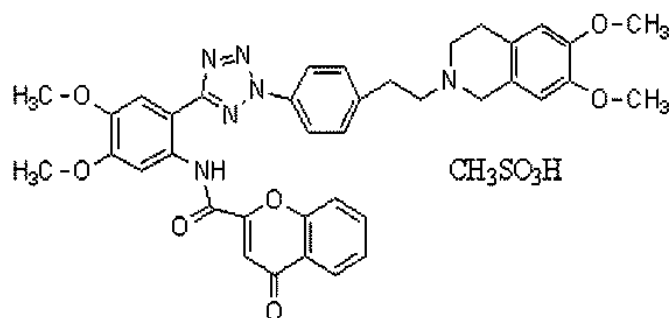
- 35 La presente invención proporciona una dispersión sólida amorfa que comprende un derivado de tetrazol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo.

El derivado de tetrazol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el método para la fabricación del mismo, y el uso del mismo se desvelan en el documento de Patente KR n.º 10-0557093.

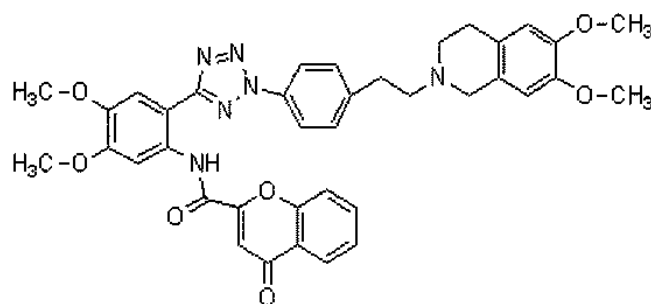
40

De acuerdo con una realización específica de la presente invención, el derivado de tetrazol puede ser el compuesto de fórmula (II), mesilato de ácido cromono-2-carboxílico [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetoxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetoxifenil]amina, o el compuesto de fórmula (III), ácido cromono-2-carboxílico [2-(2-{4-[2-(6,7-dimetoxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil}-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetoxifenil]amina:

45



(II);



(III).

La dispersión sólida de la presente invención se puede obtener por disolución del derivado de tetrazol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un disolvente, preferentemente un disolvente orgánico, para formar una solución mixta, y a continuación por retirada del disolvente mediante el uso de un método convencional, preferentemente un método de secado por pulverización.

La dispersión sólida de la presente invención comprende además un polímero soluble en agua además del principio activo para mejorar la solubilidad del derivado de tetrazol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Cuando las dispersiones sólidas se preparan a partir del derivado de tetrazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el polímero soluble en agua actúa como vehículo soluble en agua para hacer hidrófilo el principio activo, mejorando de ese modo su solubilidad, y también ayuda a mantener las dispersiones sólidas en estado amorfo. Algunos ejemplos de polímeros solubles en agua incluyen hipromelosa, hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidona, poli(acetal vinílico), aminoacetato de dietilo, polietilenglicol o una mezcla de los mismos, pero no se limita a ellos. En una realización preferente de la presente invención, se usa hipromelosa cuando las dispersiones sólidas se preparan a partir del derivado de tetrazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El polímero soluble en agua puede estar incluido en una cantidad de 0,1 a 4 partes en peso, basado en 1 parte en peso del principio activo. Cuando se usa el polímero soluble en agua en una cantidad de 4 partes en peso o menos, basado en 1 parte en peso del principio activo, la solubilidad aumenta; sin embargo, cuando la cantidad excede de 4 partes en peso, se produce la gelificación de las dispersiones sólidas, previniendo de ese modo la liberación del principio activo.

La dispersión sólida de la presente invención puede comprender además un ácido además del principio activo para mejorar la solubilidad del derivado de tetrazol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El ácido puede mejorar la solubilidad del principio activo mediante la formación de sales complejas, el ajuste del valor de pH del área que rodea los ingredientes principales, etc. Algunos ejemplos del ácido que se puede usar para la preparación de la dispersión sólida de la invención incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido bórico y similares; y ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido láctico, tosilato, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido alginico, ácido maleico, ácido adipico y similares. El grado de mejora de la solubilidad puede variar dependiendo del tipo de ácido usado. Algunos ejemplos particulares del ácido en la presente invención incluyen ácido fosfórico, ácido málico, ácido cítrico y ácido tartárico. El ácido puede estar incluido en una cantidad de 0,1 a 3 partes en peso, basado en 1 parte en peso del principio activo.

De acuerdo con una realización específica de la presente invención, la dispersión sólida que comprende el derivado de tetrazol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo puede comprender un polímero soluble en agua y un ácido.

La dispersión sólida de acuerdo con la presente invención se puede preparar por disolución y dispersión del principio activo en una solución mixta de cloruro de metileno, etanol y agua destilada. La proporción de la solución mixta de cloruro de metileno: etanol: agua destilada es preferentemente de 0,5 a 0,85 partes en peso: 0,1 a 0,4 partes en peso: 0,05 a 0,2 partes en peso, basado en 1 parte en peso de la solución mixta total. De acuerdo con una realización preferente, la proporción en peso de la solución mixta de cloruro de metileno: etanol: agua destilada es de 60 ~ 80 : 20 ~ 40 : 2 ~ 10. De acuerdo con otra realización preferente, la proporción en peso de la solución mixta de cloruro de metileno: etanol: agua destilada es de 65 ~ 75 : 25 ~ 35 : 4 ~ 6. Si la proporción de la solución mixta está fuera de dicho intervalo, se pueden causar problemas tales como separación de fases o que los ingredientes principales se vuelvan insolubles en la solución.

La dispersión sólida de la presente invención tiene un tamaño de partícula pequeño, y de ese modo posee un área superficial aumentada. El diámetro medio de partícula de la dispersión sólida de la presente invención es menos de 150 μm , preferentemente menos de 100 μm , más preferentemente menos de 40 μm .

Al derivado de tetrazol de la presente invención se añade un polímero soluble en agua, y en una realización un ácido, para preparar una dispersión sólida amorfa, mejorando de ese modo la solubilidad del derivado de tetrazol, y de ese modo se puede mejorar considerablemente la tasa de absorción *in vivo* de dicho fármaco.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende dicha dispersión sólida. La composición farmacéutica de la invención es eficaz para reducir la MDR en las células cancerígenas en comparación con composiciones farmacéuticas convencionales que contienen simplemente el derivado de tetrazol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, la dispersión sólida que comprende el derivado de tetrazol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención puede mejorar la absorción oral de los agentes anticancerígenos y mejorar la actividad anticancerígena frente a las células cancerígenas y, de ese modo, se puede usar la administración conjunta de un agente anticancerígeno, preferentemente un agente anticancerígeno cuya tasa de absorción oral está limitada debido a P-glicoproteína, para aumentar los efectos terapéuticos del mismo. Por lo tanto, la dispersión sólida de acuerdo con la presente invención se puede administrar conjuntamente con un agente anticancerígeno a pacientes que han adquirido quimiorresistencia para superar la MDR y tratar cáncer resistente a múltiples fármacos.

Los agentes anticancerígenos adecuados para mezclar con la dispersión sólida de acuerdo con la presente invención no se limitan de forma particular; sin embargo, algunos de los ejemplos incluyen agentes basados en taxanos tales como paclitaxel y docetaxel; agentes basados en alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina y vinorelbina; agentes basados en antraciclina tales como daunomicina y doxorubicina; agentes basados en camptotecina tales como topotecán e irinotecán; actinomicina; y etopocida, etc.

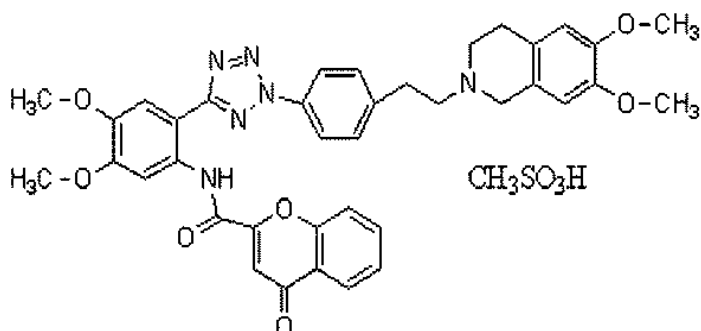
La composición farmacéutica de la presente invención se puede formular de acuerdo con métodos convencionales, y se puede preparar en forma de formulaciones orales tales como comprimidos, píldoras, polvos, cápsulas, jarabes, emulsiones, microemulsiones, y otros, o una formulación para inyección parenteral, por ejemplo, administración intramuscular, intravenosa, o subcutánea. La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender la dispersión sólida de la invención, y cualquier vehículo y excipiente posible. Si la composición farmacéutica de la presente invención se prepara en forma de una formulación oral, algunos ejemplos de vehículos o excipientes incluyen celulosa, silicato de calcio, almidón de maíz, lactosa, sacarosa, dextrosa, fosfato de calcio, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, gelatina, talco, tensioactivos, agentes de suspensión, emulgentes, diluyentes y otros. Además, si la composición farmacéutica de la presente invención se prepara en forma de formulación inyectable, algunos ejemplos de vehículos incluyen agua, solución salina, solución de glucosa, análogos de solución de glucosa, alcoholes, glicoles, éter (por ejemplo, polietilenglicol 400), aceites, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, diglicéridos o tensioactivos, agentes de suspensión, emulgentes, y otros.

La composición farmacéutica que comprende la dispersión sólida de la invención se puede formular mediante cualquier método conocido en la técnica y se puede administrar individualmente antes o después de la administración de un agente anticancerígeno, o se puede administrar junto con uno o más agentes anticancerígenos. El modo de administración se puede ajustar dependiendo de diversos factores tales como los síntomas de los pacientes, las propiedades físicas del agente anticancerígeno, y similares.

La dispersión sólida de la presente invención se puede administrar mediante un modo oral o parenteral de administración junto con un agente anticancerígeno a un mamífero incluyendo un ser humano en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg (peso corporal), basado en el derivado de tetrazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para reducir la MDR en las células cancerígenas.

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describe más específicamente mediante los siguientes Ejemplos, pero estos se proporcionan únicamente con fines de ilustración, y la presente invención no se limita a ellos. En lo sucesivo en el presente documento, el término "HM30181A", como se usa en el presente documento, se refiere al compuesto de fórmula (II), mesilato de ácido cromono-2-carboxílico [2-(2-{4-[2-(6,7-

dimetoxi-3,4-di-hidro-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-fenil]-2H-tetrazol-5-il)-4,5-dimetoxifenil]amina, que es un ejemplo del compuesto de fórmula (I) que se describe en el documento de Patente KR n.º 10-0557093:



(II).

5

Ejemplos 1 a 6: Preparación de dispersión sólida con diferente cantidad de polímero soluble en agua

De acuerdo con los ingredientes que se enumeran en la Tabla 1, se prepararon las dispersiones sólidas de los Ejemplos 1 a 6 por disolución completa y dispersión de HM30181A, como principio activo; hipromelosa P-645, como polímero soluble en agua; y silicato, como excipiente, en una solución mixta de cloruro de metileno (MC), etanol (EtOH) y agua destilada (DW), y a continuación secado por pulverización de las soluciones resultantes mediante el uso de una mini secadora por pulverización B-290 (Buchi, Suiza).

[Tabla 1]

Ingrediente	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
HM30181A	150	150	150	150	150	150
Hipromelosa P-645	0	75	150	300	450	600
Silicato (SiO ₂)	0	150	150	150	150	150
MC:EtOH:DW (6.5:3.0:0.5, p/p)	9000	9000	9000	9000	9000	9000

15

Ejemplos 7 a 13: Preparación de dispersión sólida con diferentes tipos de ácido

De acuerdo con los ingredientes que se enumeran en la Tabla 2, se prepararon las dispersiones sólidas de los Ejemplos 7 a 13 por disolución completa y dispersión de HM30181A, como principio activo; ácido fosfórico, ácido DL-málico, ácido cítrico, ácido L(+)-tartárico, ácido fumárico o ácido oxálico, como ácido; hipromelosa P-645, como polímero soluble en agua, en una solución mixta de MC, EtOH y DW, y a continuación secado por pulverización de las soluciones resultantes mediante el uso de una secadora por pulverización.

[Tabla 2]

Ingrediente	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13
HM30181A	150	150	150	150	150	150	150
Ácido fosfórico	100	150	-	-	-	-	-
Ácido DL-málico	-	-	300	-	-	-	-
Ácido cítrico	-	-	-	300	-	-	-
Ácido L(+)-tartárico	-	-	-	-	300	-	-
Ácido fumárico	-	-	-	-	-	300	-
Ácido oxálico	-	-	-	-	-	-	300
Hipromelosa	300	300	300	300	300	300	300
MC:EtOH:DW (6.5:3.0:0.5, p/p)	9000	9000	9000	9000	9000	9000	9000

Ejemplo 14: Preparación de un comprimido

De acuerdo con los ingredientes que se enumeran en la Tabla 3, se preparó una dispersión sólida por disolución completa y dispersión de HM30181A, como principio activo; ácido fosfórico, como ácido; hipromelosa P-645, como polímero soluble en agua, en una solución mixta de MC, EtOH y DW, y a continuación secado por pulverización de la solución resultante mediante el uso de una secadora por pulverización.

Posteriormente, de acuerdo con los ingredientes que se enumeran en la Tabla 4, se preparó un comprimido del Ejemplo 14 por mezcla de la dispersión sólida con D-manitol, como excipiente; crospovidona, como disgregante; ácido silícico anhidro ligero, como excipiente; y estearil fumarato de sodio, como lubricante, y a continuación formación de comprimidos de la mezcla resultante.

[Comprimido 3]

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
HM30181A	60
Ácido fosfórico	40
Hipromelosa	60

[Comprimido 4]

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Dispersión sólida	160
D-manitol (SD200)	325
Crospovidona	50
Ácido silícico anhidro ligero	5
Estearil fumarato de sodio	10

Ejemplo Comparativo 1: Preparación de un comprimido

De acuerdo con los ingredientes que se enumeran en la Tabla 5, se preparó un comprimido del Ejemplo 1 por mezcla de HM30181A, como principio activo; ácido fosfórico, como agente de solubilización ácido; hipromelosa P-645, como polímero soluble en agua; D-manitol, como excipiente; crospovidona, como disgregante; ácido silícico anhidro ligero, como excipiente; y estearil fumarato de sodio, como lubricante, y a continuación formación de comprimidos de la mezcla resultante.

[Tabla 5]

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
HM30181A	60
Ácido fosfórico	40
Hipromelosa	60
D-manitol (SD200)	325
Crospovidona	50
Ácido silícico anhidro ligero	5
Estearil fumarato de sodio	10

Ejemplo de Ensayo 1: Solubilidades de principio activo en diversos disolventes

Con el fin de descubrir el disolvente más adecuado para la dispersión sólida, se añadió una cantidad en exceso de HM30181A, como principio activo, a un disolvente, se agitó durante 2 horas, y a continuación la mezcla resultante se centrifugó y se analizó por HPLC para medir la solubilidad. Los disolventes usados para el ensayo de solubilidad fueron MC, metanol, EtOH, hexano, dietil éter, alcohol isopropílico, acetona y DW. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

[Tabla 6]

Disolvente	Solubilidad (ppm)
Cloruro de metileno	6848,28
Metanol	10177,50
Etanol	382,63
Hexano	0,05
Dietil éter	0,00
Alcohol isopropílico	31,29
Acetona	9,23
Agua destilada	0,00

Como se muestra en la Tabla 6 anterior, las solubilidades del derivado de tetrazol, HM30181A, fueron bajas cuando se disolvió en la mayoría de los disolventes. El resultado indica que si solo se usa un tipo de disolvente en la preparación de la dispersión sólida, entonces se requeriría una cantidad considerable de disolvente para la solubilización del principio activo que puede conducir a una productividad reducida así como a un aumento en los costes de producción.

Por otra parte, se prepararon combinaciones de dos disolventes que dieron como resultado buenas solubilidades en el ensayo de solubilidad anterior, es decir, MC y EtOH, y se observaron características de disolución de HM30181A. El metanol, que también mostró una buena solubilidad, se excluyó en este ensayo debido a su toxicidad. Los resultados se muestran en la Tabla 7 siguiente.

[Tabla 7]

	HM30181A	Cloruro de metileno	Etanol	Agua destilada	Aspecto de la solución	Solubilidad (ppm)
Composición 1 (mg)	15	450	50	0	Turbia	10.260
Composición 2 (mg)	15	350	150	0	Turbia	20.370
Composición 3 (mg)	15	250	250	0	Turbia	4.710
Composición 4 (mg)	15	450	50	25	Separación de capas de disolvente	-
Composición 5 (mg)	15	350	150	25	Transparente	27.850

Como se muestra en la Tabla anterior, se confirmó que el uso de una solución mixta de MC y EtOH a que se añade DW fue más ventajoso que el uso de una solución mixta de MC y EtOH solo, debido a que la adición de DW mejoró la solubilización del principio activo en una solución transparente. Además, se puede concluir que la proporción en peso preferente en la preparación del disolvente mixto para la dispersión sólida fue MC : EtOH : DW = 70 : 30 : 5.

Ejemplo de Ensayo 2: Solubilidades de dispersión sólida dependiendo de polímero soluble en agua

Las dispersiones sólidas que se prepararon en los Ejemplos 1 a 6 se sometieron ensayo para disolución mediante el uso de cantidades adecuadas de cada muestra que corresponde a 150 mg de HM30181A, y a continuación se compararon las solubilidades.

<Condiciones del ensayo>

- Medio de disolución: agua destilada, 900 ml
- Sistema de ensayo: recipiente de muestra giratorio, 100 rpm
- Temperatura: 37 °C

<Condiciones analíticas>

- Columna: columna de acero inoxidable (diámetro interno de aproximadamente 4,6 mm y longitud de 15 cm)

rellena con gel de octadecilsilil sílice para LC (diámetro de 5 µm)

- Fase móvil: acetonitrilo: tampón de pH 2,5 (56: 44)

5 - Temperatura de la columna: 40 °C.

- Caudal: 1,0 ml/min.

- Volumen de inyección: 10 µl

10 * Tampón de pH 2,5: se disolvieron 7,0 g de perclorato de sodio (NaClO₄) y 1,7 g de dihidrogenofosfato de potasio (KH₂PO₄) en 900 ml de agua destilada, se añadió ácido fosfórico para ajustar el pH a 2,5, y a continuación se añadió agua destilada para completar un volumen total de 1 l.

15 Las solubilidades de las dispersiones sólidas preparadas en los Ejemplos 1 a 6 se muestran en la Figura 1. Como se muestra en la Figura 1, el polvo de las dispersiones sólidas, no se disolvió en su mayor parte en el disolvente; sin embargo, cuando se añadió al disolvente hipromelosa (P-645), es decir, el polímero soluble en agua, se mejoró la solubilidad de la dispersión sólida. Además, se observó que la solubilidad de la dispersión sólida tiende a aumentar a medida que aumenta la cantidad de polímero soluble en agua. En particular, la solubilidad se aumentó hasta el punto en el que la cantidad de polímero soluble en agua era cuatro veces el principio activo; sin embargo, una cantidad

20 que excede cuatro veces el principio activo causó la gelificación de las dispersiones sólidas, impidiendo de ese modo la liberación del principio activo.

A partir de los resultados anteriores, se puede concluir que la cantidad más adecuada del polímero soluble en agua para la dispersión sólida de la presente invención está en el intervalo de 0,1 a 4 partes en peso, basado en 1 parte

25 en peso del principio activo.

Ejemplo de Ensayo 3: Solubilidades de dispersión sólida dependiendo del ácido

30 Las dispersiones sólidas preparadas en los Ejemplos 7 a 13 se sometieron a ensayo para determinar su disolución mediante el uso de cantidades adecuadas de cada muestra que corresponden a 150 mg de HM30181A en las mismas condiciones que se describen en el Ejemplo de Ensayo 2. Los resultados se muestran en la Figura 2.

35 Como se muestra en la Figura 2, en el caso en el que las dispersiones sólidas se prepararon utilizando ácido fosfórico (Ejemplos 7 y 8) y ácido DL-málico (Ejemplo 9) como ácido, las dispersiones sólidas que corresponden a 150 mg de HM30181A se disolvieron completamente en 900 ml de DW, y el estado disuelto se mantuvo durante más de 24 horas, lo que indica que las dispersiones sólidas tienen buenas solubilidades (la Figura 2 muestra la progresión del tiempo hasta 6 horas solamente). Además, en el caso en que las dispersiones se prepararon utilizando ácido cítrico (Ejemplo 10) y ácido L(+)-tartárico (Ejemplo 11), las dispersiones sólidas que corresponden a

40 aproximadamente 130 mg de HM30181A se disolvieron en 900 ml de DW, lo que indica que las dispersiones sólidas tienen buenas solubilidades.

Ejemplo de Ensayo 4: Análisis de la forma cristalina del principio activo y las dispersiones sólidas que comprenden la misma

45 Los patrones de difracción de rayos X del principio activo, es decir, HM30181A, y la dispersión sólida de Ejemplo 8 se determinaron utilizando M18XHF-SRA (Macsciences Co., LTD, Japón) en las condiciones de rayos X de Cu, 40 kV y 100 mA y velocidad de barrido de 6 °/min.

50 Los resultados de los patrones de difracción de rayos X de HM30181A y la dispersión sólida del Ejemplo 8 se muestran en las Figuras 3 y 4, respectivamente. Como se muestra en la Figura 3, el principio activo, H30181A M, tenía picos en dos theta (grados) 4,911, 6,474, 7,948, 9,827, 10,712, 11,522, 12,007, 12,936, 13,498, 14,063, 14,744, 15,282, 15,878, 16,686, 18,66, 19,68, 19,698, 21,065, 23,22, 25,222, 26,485, 26,86 y 28,405. Sin embargo, como se muestra en la Figura 4, la dispersión sólida que comprende el principio activo se había vuelto amorfa a través del proceso de secado por pulverización.

Ejemplo de Ensayo 5: Análisis del tamaño de partícula de las dispersiones sólidas

60 El tamaño de partícula promedio de las dispersiones sólidas de los Ejemplos 1 a 13 se midió mediante difracción por láser utilizando un equipo HELOS/BR (Sypatec, Alemania) con una lente R1 en condiciones de 4,5 bar.

Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 8.

[Tabla 8]

	Tamaño medio de partícula
Ejemplo 1	8 µm
Ejemplo 2	21 µm
Ejemplo 3	18 µm
Ejemplo 4	30 µm
Ejemplo 5	25 µm
Ejemplo 6	33 µm
Ejemplo 7	23 µm
Ejemplo 8	26 µm
Ejemplo 9	31 µm
Ejemplo 10	29 µm
Ejemplo 11	27 µm
Ejemplo 12	23 µm
Ejemplo 13	21 µm

Como se muestra en la Tabla 8 anterior, las dispersiones sólidas de los Ejemplos 1 a 13 tuvieron un tamaño de partícula promedio de 30 µm o menos.

Ejemplo de Ensayo 6: Análisis de propiedades de disolución de comprimidos

Los comprimidos preparados en el Ejemplo Comparativo 1 y el Ejemplo 14 se sometieron a ensayo para su disolución y se compararon.

<Condiciones de ensayo>

- Medio de disolución: agua destilada, 900 ml
- Sistema de prueba: pala, 100 rpm
- Temperatura: 37 °C

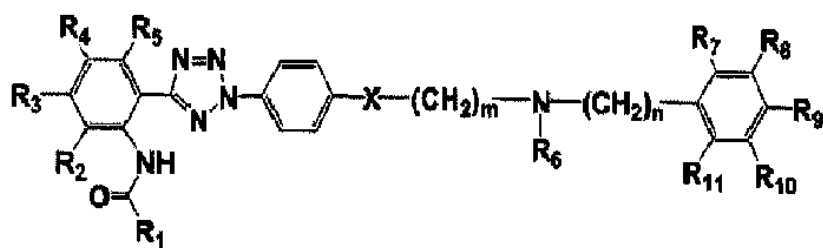
<Condiciones analíticas>

Igual que las condiciones del Ejemplo de Ensayo 2.

Los resultados se muestran en la Figura 5. Como se muestra en la Figura 5, el comprimido del Ejemplo 14 preparado usando la dispersión sólida se disolvió completamente en 15 minutos; sin embargo, el comprimido del Ejemplo Comparativo 1 que se preparó por mezcla simple con los ingredientes no se disolvió en absoluto a medida que avanzaba el tiempo. Este resultado indica que la solubilidad del derivado de tetrazol de la presente invención no se puede mejorar si se preparó un comprimido por mezcla simple del derivado de tetrazol con excipientes: en su lugar, la solubilidad se puede mejorar usando la dispersión sólida.

REIVINDICACIONES

1. Una dispersión sólida amorfa que comprende un derivado de tetrazol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo y un polímero soluble en agua:



(I)

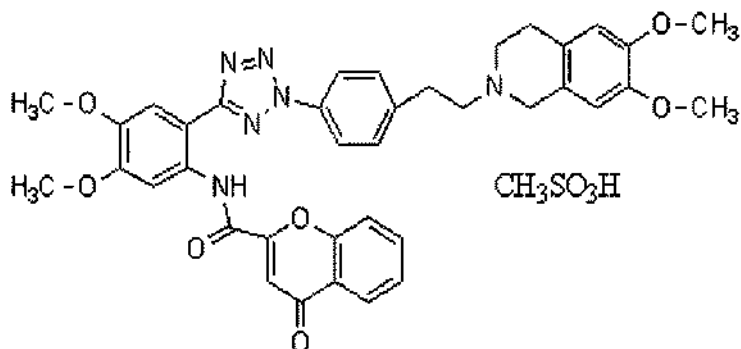
en la que,

R₁ es quinolina, isoquinolina, quinoxalina, piridina, pirazina, naftaleno, fenilo, tiofeno, furano, 4-oxo-4H-cromeno o cinolina, que está sin sustituir o sustituido con alquilo C₁-C₅, hidroxilo, alcoxi C₁-5, halógeno, trifluorometilo, nitro o amino;

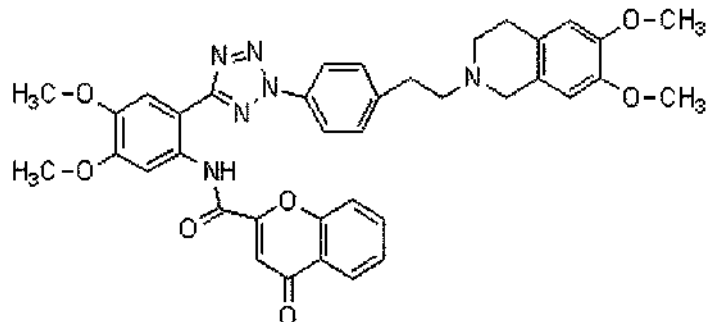
R₂ a R₅ y R₈ a R₁₁ son cada uno independientemente H, hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo C₁-C₅ o alcoxi C₁-5; R₆ y R₇ son cada uno independientemente H, hidroxilo, halógeno, nitro, alquilo C₁-5 o alcoxi C₁-5; y R₆ y R₇ pueden estar conectados para formar un anillo de 4 a 8 miembros;

m y n son cada uno independientemente números enteros que varían de 0 a 4; y
X es CH₂, O o S.

2. La dispersión sólida amorfa de la reivindicación 1, en la que el derivado de tetrazol es el compuesto de fórmula (II) o (III):



(II);



(III).

3. La dispersión sólida amorfa de la reivindicación 1, en la que el polímero soluble en agua se selecciona entre el grupo que consiste en hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, poli(acetal vinílico), aminoacetato de dietilo, polietilenglicol y una mezcla de los mismos.

4. La dispersión sólida amorfa de la reivindicación 1, en la que el polímero soluble en agua está incluido en una

cantidad de 0,1 a 4 partes en peso, basado en 1 parte en peso del principio activo.

5. La dispersión sólida amorfa de la reivindicación 1, en la que la dispersión sólida comprende un ácido.

5 6. La dispersión sólida amorfa de la reivindicación 5, en la que el ácido se selecciona entre el grupo que consiste en un ácido inorgánico tal como ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido acético, ácido bórico; y un ácido orgánico tal como ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido láctico, tosilato, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido alginico, ácido maleico, ácido adípico.

10 7. La dispersión sólida amorfa de la reivindicación 5, en la que el ácido está incluido en una cantidad de 0,1 a 3 partes en peso, basado en 1 parte en peso del principio activo.

8. La dispersión sólida amorfa de la reivindicación 1, en la que el diámetro medio de partícula de la dispersión sólida es menos de 150 µm.

15 9. Una composición farmacéutica que comprende la dispersión sólida de la reivindicación 1.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 que comprende además un agente anticancerígeno.

20 11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que el agente anticancerígeno se selecciona entre el grupo que consiste en paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, vinorelbina, daunomicina, doxorubicina, topotecán, irinotecán, actinomicina y etopocida.

25 12. Una dispersión sólida como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una composición farmacéutica como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11 para su uso en el tratamiento de resistencia a múltiples fármacos en células cancerígenas.

30 13. Un método para preparar la dispersión sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende disolver el derivado de tetrazol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un disolvente para formar una solución mixta, y a continuación retirar el disolvente.

14. El método de la reivindicación 13, en donde el método de retirada del disolvente es secado por pulverización.

35 15. El método de la reivindicación 13 o la reivindicación 14, en el que el disolvente es una solución mixta de cloruro de metileno, etanol y agua destilada en una proporción de cloruro de metileno: etanol: agua destilada = 0,5 a 0,85 partes en peso: 0,1 a 0,4 partes en peso: 0,05 a 0,2 partes en peso.

FIG. 1

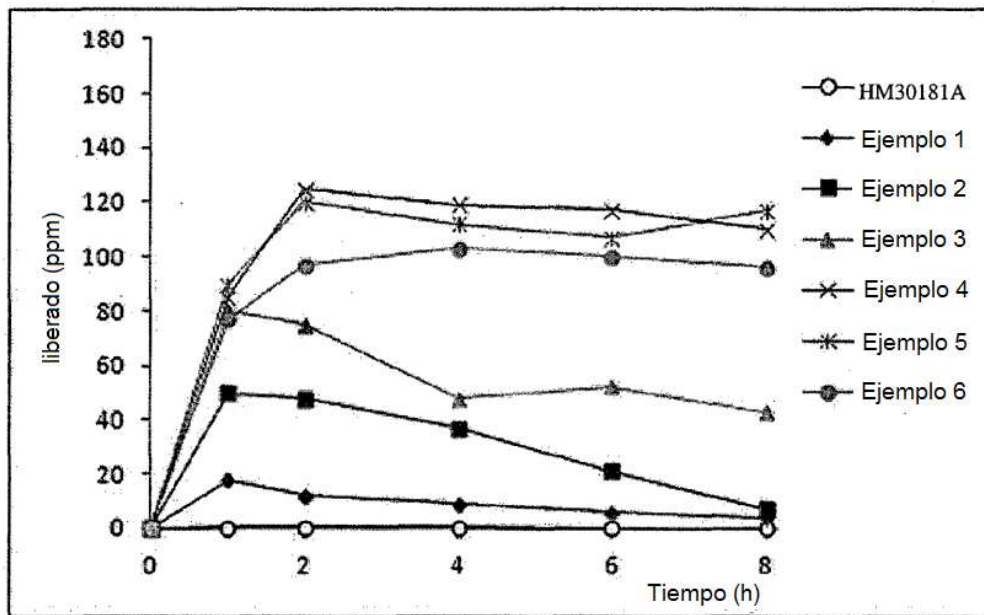


FIG. 2

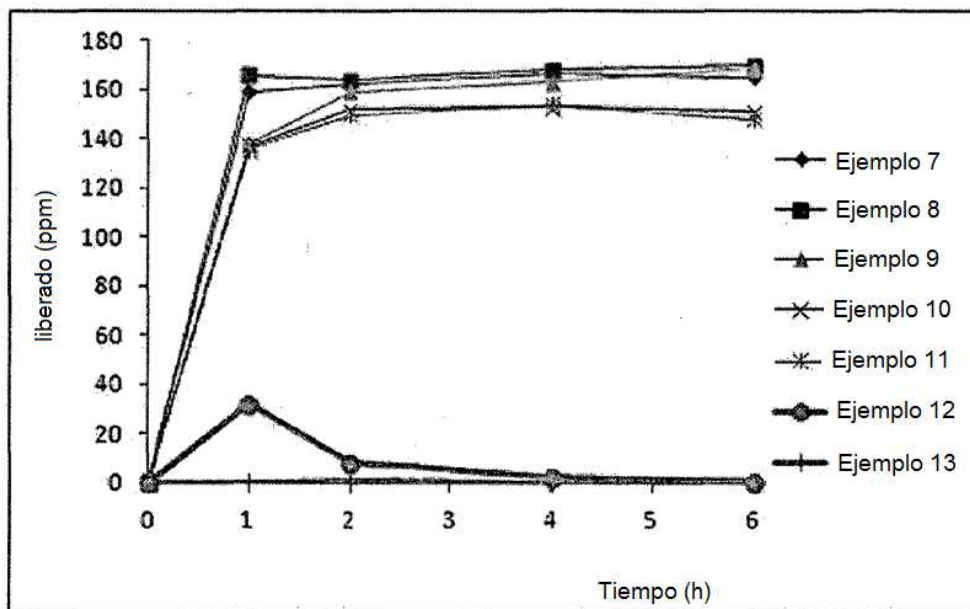


FIG. 3

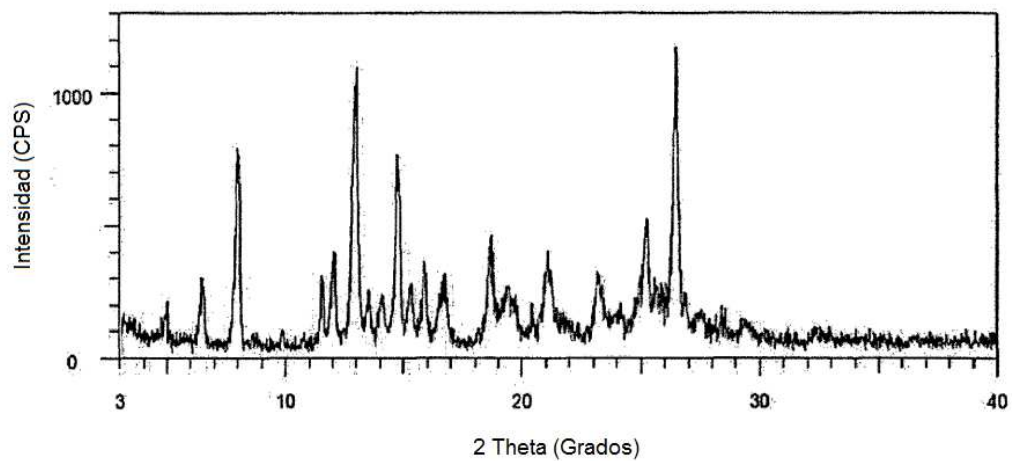


FIG. 4

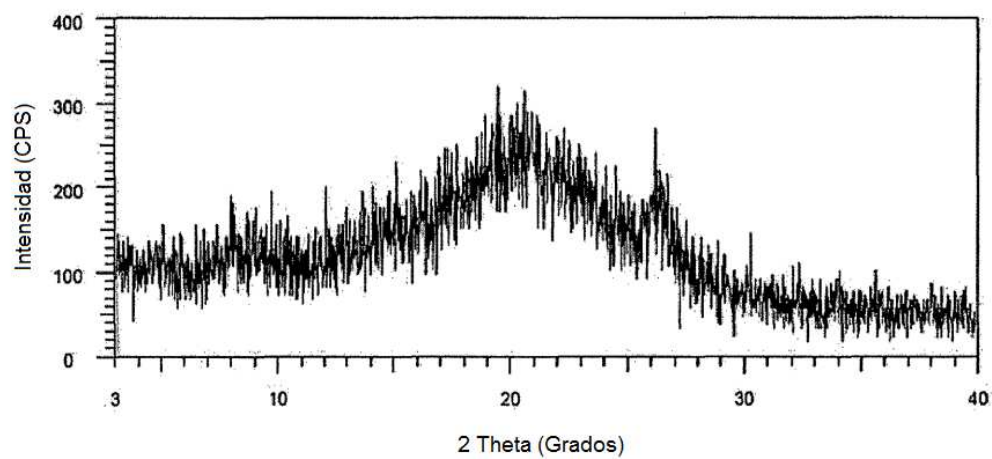


FIG. 5

