

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 246**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 47/20 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.10.2014 PCT/US2014/059767**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.04.2015 WO15054429**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2014 E 14852434 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3054980**

54 Título: **Formulaciones líquidas orales de aprepitant**

30 Prioridad:

08.10.2013 US 201361888092 P

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

25.03.2020

73 Titular/es:

**INNOPHARMA, INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017-5755, US**

72 Inventor/es:

**TOTI, UDAYA;
MUKUNDAN, SHYAMPASAD;
KUNADHARAJU, SASANK CHAITANYA;
HINGORANI, TUSHAR;
SOPPIMATH, KUMARESH;
PEJAVER, SATISH y
PURI, NAVNEET**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 750 246 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones líquidas orales de aprepitant

Campo de la invención

5 El campo de la invención son las composiciones farmacéuticas líquidas que comprenden aprepitant, especialmente como formas de dosificación en suspensión oral para la prevención y control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia aguda y tardía, y/o para la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios.

Antecedentes de la invención

10 La descripción de antecedentes incluye información que puede ser útil para comprender la presente invención. No se admite que ninguna de la información proporcionada en la presente memoria sea técnica anterior o relevante para la invención reivindicada actualmente, o que cualquier publicación a la que se haga referencia específica o implícita sea técnica anterior.

15 El aprepitant (5-([(2R,3S)-2-((R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi)-3-(4-fluorofenil)morfolino]metil)-1H-1,2,4-triazol-3(2H)-ona) es un compuesto antiemético que pertenece a la clase de antagonistas de la sustancia P que median su efecto bloqueando el receptor de neuroquinina (NK1). El aprepitant es un antagonista selectivo de alta afinidad en los receptores de la sustancia humana P NK-1 y está fabricado por Merck & Co. (disponible bajo la marca comercial, Emend®). Está disponible en cápsulas sólidas (40, 80 y 125 mg) o en polvo (115 y 150 mg) para inyección para la prevención y el control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia aguda y tardía, y para la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios. La dosis recomendada de cápsulas EMEND es de 125 mg por vía oral 1 hora antes del tratamiento de quimioterapia (día 1) y 80 mg por vía oral una vez al día por la mañana en los días 2 y 3, y también indicada para las náuseas y vómitos postoperatorios (PONV) 40 mg en 3 horas antes de la inducción de la anestesia.

25 Después de la administración oral de una dosis única de 40 mg de EMEND en ayunas, el área media bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC_{0-∞}) fue de 7,8 mcg/h/ml y la concentración plasmática máxima promedio (C_{max}) fue de 0,7 mcg/ml, que ocurre aproximadamente 3 horas después de la dosis (t_{max}). No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta a la dosis de 40 mg. Después de la administración oral de una dosis única de 125 mg de EMEND en el día 1 y 80 mg una vez al día en los días 2 y 3, el AUC_{0-24hr} fue de aproximadamente 19,6 mcg*h/ml y 21,2 mcg*h/ml en el día 1 y el día 3, respectivamente. La C_{max} de 1,6 mcg/ml y 1,4 mcg/ml se alcanzó en aproximadamente 4 horas (T_{max}) el día 1 y el día 3, respectivamente. En el intervalo de dosis de 80-125 mg, la biodisponibilidad oral absoluta media de aprepitant es aproximadamente del 60 al 65 %.

35 Desafortunadamente, las formulaciones de cápsulas orales pueden no ser fáciles de tragar para los pacientes después de la quimioterapia o en condiciones postoperatorias ya que tales cápsulas a menudo inducen náuseas y vómitos, y no hay formulaciones líquidas de aprepitant disponibles comercialmente. En una alternativa descrita en otra parte (Secundum Artem; Current & Practical Compounding Information for the Pharmacist. Perrigo Pharmaceuticals (Volumen 16 Número 1)), se puede preparar una suspensión oral de aprepitant en el punto de uso moliendo una cápsula de 125 mg y combinando el polvo molido con Ora-Blend™ (fluido a base de goma, disponible comercialmente en los laboratorios Paddock). En el presente documento, el contenido de una cápsula de aprepitant se vació en un mortero y se molió hasta obtener un polvo fino. Se añadió una pequeña cantidad de Ora-Blend® al polvo fino y se trituró hasta una pasta suave. Se añadió más Ora-Blend y la mezcla se transfirió a un graduado. El mortero se enjuagó con Ora-Blend y la mezcla se agregó al graduado. Finalmente, se agregó suficiente Ora-Blend al volumen final y se mezcló bien. Desafortunadamente, tales preparaciones no son estables y generalmente no lograrán una suspensión uniforme, lo que puede afectar la biodisponibilidad.

45 Tales y otras dificultades para preparar soluciones de aprepitant son bien conocidas en la técnica y se describen, por ejemplo, en los documentos US 2009/0209541 y US 2011/0009362, particularmente en lo que se refiere a la solubilidad del aprepitant. De manera similar, el documento WO 03/049718 aborda diversos problemas asociados con las características deficientes de entrega de aprepitant. En el presente documento, las composiciones nanoparticuladas de aprepitant se divulgan con estabilizantes adsorbidos en su superficie para mantener un tamaño de partícula promedio eficaz de menos de aproximadamente 1000 nm. Por otro lado, el documento US 2014/0272100 enseña recubrimientos de partículas portadoras con micropartículas de aprepitant, y el documento WO 2008/104512 describe diferentes polimorfos en un intento de aumentar la solubilidad. Sin embargo, todas o casi todas las composiciones no proporcionan una formulación líquida prefabricada que sea estable durante un tiempo prolongado, particularmente cuando se preparan suspensiones. Entre otras dificultades, las partículas en las suspensiones tienden a aglomerarse con el tiempo y precipitarse de la solución y/o volverse menos biodisponibles debido al aumento de tamaño. En un artículo de la revista Wu, Y et al, (International Journal of Pharmaceutics, Vol 285 (2004), No 1-2, páginas 135-146), se divulgan las siguientes formulaciones:

i) Una suspensión acuosa de aprepitant para administración oral que comprende: a) 0,8 mg/ml de aprepitant molido en húmedo que tiene un tamaño medio de partícula de 0,48 micrómetros, b) 0,5 % de metilcelulosa como estabilizante celulósico, c) 0,02 % de dodecilsulfato de sodio y

5 ii) Una dispersión coloidal de aprepitant para administración oral que comprende: a) 50 mg/ml de aprepitant molido en bola que tiene un tamaño medio de partícula de 0,12 micrómetros, b) 4 % de hidroxipropilcelulosa como estabilizante celulósico, c) 0,08 % de dodecilsulfato de sodio y d) 20 % p/p de sacarosa.

10 Por lo tanto, aunque se conocen numerosas formulaciones líquidas para aprepitant en la técnica, todas o casi todas sufren de una o más desventajas. De este modo, todavía existe la necesidad de proporcionar formulaciones mejoradas de aprepitant líquido oral que tengan partículas de aprepitant en suspensión durante un tiempo prolongado sin aglomeración y precipitación concomitante.

Sumario de la invención

15 El tema de la invención se dirige a composiciones según la reivindicación 5 y a procedimientos según la reivindicación 1 para la suspensión acuosa estabilizada de partículas de aprepitant para administración oral en la que se proporciona aprepitant en una suspensión que tiene un estabilizante celulósico y un tensioactivo aniónico en cantidades suficientes para limitar el crecimiento de las partículas de aprepitant.

20 En un aspecto del tema de la invención, los inventores contemplan un procedimiento de producción de una suspensión acuosa estabilizada de aprepitant para administración oral según la reivindicación 1. En los procedimientos, una cantidad farmacéuticamente eficaz de partículas de aprepitant, un estabilizante celulósico y un tensioactivo aniónico se combina con un tampón acuoso ácido para formar una suspensión acuosa estabilizada. Las partículas de aprepitant tienen un tamaño de partícula promedio de menos de 0,5 micrómetros, y el estabilizante celulósico y el tensioactivo aniónico están presentes en una cantidad que limita el crecimiento de las partículas de aprepitant en la suspensión acuosa estabilizada a igual o menos del 20 % en un mes a condiciones ambientales. La suspensión acuosa estabilizada así preparada se envasa luego en una forma apropiada para la administración oral.

25 En la suspensión acuosa estabilizada, el estabilizante celulósico es hidroxipropilmetilcelulosa (especialmente que tiene un grado de viscosidad de E3 a E15, que se traduce en una viscosidad de 2.4 mPa.s (Cps) a 18 mPa.s (Cps) de un 2.0 % solución del polímero) y está presente en la suspensión acuosa estabilizada en una cantidad entre 4,0 mg/g y 8,0 mg/g, mientras que el tensioactivo aniónico es docecilsulfato de sodio y está presente en la suspensión acuosa estabilizada en una cantidad entre 1,0 mg/g y 4,0 mg/g.

30 Por consiguiente, los inventores también contemplan una suspensión acuosa estabilizada de aprepitant para administración oral que incluye una cantidad farmacéuticamente eficaz de partículas de aprepitant (por ejemplo, que tiene un tamaño de partícula promedio de menos de 0,5 micrómetros), un tampón acuoso ácido y un agente celulósico estabilizante y un tensioactivo aniónico en una cantidad eficaz que limita el crecimiento de las partículas de aprepitant a igual o menos del 20 % en un mes a condiciones ambientales. La suspensión acuosa de aprepitant se formula para administración oral y se envasa preferiblemente en un recipiente para su uso (por ejemplo, un recipiente de un solo uso que contiene entre 5 y 15 ml de la suspensión acuosa estabilizada).

35 En general, se prefiere que el aprepitant esté presente en la suspensión acuosa estabilizada en una cantidad entre 10,0 mg/g y 20,0 mg/g y/o que el tampón acuoso ácido sea un tampón citrato. Las suspensiones acuosas estabilizadas apropiadas son aquellas en las que el estabilizante celulósico es hidroxipropilmetilcelulosa y está presente en una cantidad entre 4,0 mg/g y 8,0 mg/g, y en el que el tensioactivo aniónico es docecilsulfato de sodio y está presente en una cantidad entre 1,0 mg/g y 4,0 mg/g.

Diversos objetos, características, aspectos y ventajas de la materia de la invención serán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de realizaciones preferidas.

Descripción detallada

45 Los inventores descubrieron que se pueden preparar diversas formulaciones líquidas farmacéuticas estables para la administración oral de aprepitant que mantienen las partículas de aprepitant en suspensión durante largos períodos de tiempo. Por ejemplo, las formulaciones ejemplares incluirán partículas de aprepitant que tienen un tamaño de partícula promedio de menos de 0,5 o menos de 0,4 micrómetros en combinación con uno o más estabilizantes celulósicos y tensioactivo aniónico (preferiblemente a un pH ácido usando un tampón). Tales formulaciones son por lo general estables en condiciones ambientales (25 °C, 60 % de humedad relativa) durante al menos un mes, al tiempo que limitan el crecimiento de partículas de aprepitant a igual o menos del 20 %. Tales soluciones se envasan por lo general en recipientes de un solo uso en un volumen para proporcionar una cantidad deseada (por ejemplo, 40 mg, 80 mg, 125 mg, etc.) de aprepitant a un paciente que lo necesite. Más por lo general, tales formulaciones se administran al paciente para prevenir las náuseas y los vómitos durante o después del tratamiento de quimioterapia para el cáncer y/o para prevenir las náuseas y los vómitos postoperatorios.

De este modo, un aspecto del tema de la invención está dirigido a composiciones y procedimientos para formular una formulación líquida oral farmacéutica estable que comprende aprepitant y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en una forma de dosificación única o múltiple. Visto desde una perspectiva diferente, se contemplan composiciones y procedimientos para una formulación farmacéutica líquida oral estable que comprende aprepitant cuando aprepitant está presente en la formulación a una concentración de 40-125 mg/ml y un volumen de llenado de 5-25 ml por recipiente. Como se usa en la presente memoria, el término "farmacéuticamente aceptable" significa biológica o farmacológicamente compatible para uso in vivo en animales o humanos, y puede significar aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o enumerado en the U.S. Pharmacopeia u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente en humanos. Las composiciones y procedimientos contemplados proporcionan formulaciones farmacéuticas líquidas orales estables que comprenden aprepitant y excipientes farmacéuticamente aceptables en los que la formulación es una suspensión lista para usar de nanopartículas de aprepitant. Tales nanopartículas tendrán por lo general un tamaño de partícula promedio entre 0,050 y 1000 micrómetros. Por ejemplo, los tamaños apropiados incluyen aquellos entre 0,050 y 0,100 micrómetros, entre 0,100 y 0,500 micrómetros, entre 0,500 y 0,700 micrómetros, o entre 0,700 y 1,000 micrómetros. Por supuesto, se debe apreciar que las composiciones y procedimientos contemplados en la presente memoria también incluyen agentes adicionales para mejorar una o más propiedades deseables, que incluyen sabor y palatabilidad. De este modo, las formulaciones contempladas también pueden incluir conservantes, agentes colorantes y/o agentes aromatizantes. Más preferiblemente, la formulación líquida oral farmacéutica estable contemplada en la presente memoria tiene parámetros farmacocinéticos que son comparables a los de los parámetros farmacocinéticos después de la administración de cápsulas orales.

En un aspecto ejemplar del tema de la invención, las formulaciones contempladas son formulaciones orales de aprepitant sabrosas y orales listas para usar (esto es, no requieren dilución, mezcla con otros disolventes o manipulación adicional que cambie la composición). Se debe apreciar particularmente que aprepitant se ha usado en medicamentos orales parenterales y sólidos, pero no se ha usado previamente en preparaciones líquidas orales que fueron estables durante períodos prolongados y que podrían recuperarse del envase en una forma lista para usar.

El aprepitant es prácticamente insoluble en agua, y la baja solubilidad presenta un desafío en el formulario durante el desarrollo del producto de una preparación oral líquida acuosa. Además, se debe reconocer que el tamaño de partícula del ingrediente farmacéutico activo puede tener efectos importantes sobre la biodisponibilidad de una formulación. Los tamaños de partículas más pequeños a menudo tienen un área de superficie aumentada y, de este modo, se disolverán más rápido que las partículas más grandes. Sin embargo, disminuir el tamaño de partícula a menudo aumentará la aglomeración de las partículas, y un área de superficie aumentada de partículas más pequeñas puede dar como resultado una degradación más rápida del compuesto, por ejemplo, debido a la oxidación y/o hidrólisis. Los inventores han encontrado ahora que un tamaño de partícula fino, y especialmente un tamaño de partícula promedio entre 0,250 y 0,400 micrómetros, podría lograr una biodisponibilidad deseable (por lo general idéntica a la del aprepitant oral sólido comercialmente disponible, EMEND). Tal tamaño de partícula se puede lograr preferiblemente usando molienda por chorro de aire, molienda de bolas o molienda de mortero. Cuando tal tamaño de partícula se usó junto con una suspensión acuosa que tenía un estabilizante celulósico como un agente de recubrimiento y/o dispersante y/o espesante de superficie y un tensioactivo aniónico, las formulaciones contempladas exhibieron una notable estabilidad frente a la aglomeración (por ejemplo, aumento del tamaño de partícula promedio) mientras que mantiene los parámetros farmacocinéticos deseados. De hecho, se observó que aprepitant estaba y permaneció uniformemente disperso en el vehículo acuoso espesado y tenía una homogeneidad de modo que el aprepitant estuvo presente de manera uniforme pero no se disolvió en la formulación durante períodos prolongados (por ejemplo, al menos un mes o dos meses, o tres meses en condiciones ambientales).

Por ejemplo, los inventores produjeron una suspensión acuosa estabilizada de aprepitant para administración oral mediante combinación de una cantidad farmacéuticamente eficaz de partículas de aprepitant, un estabilizante celulósico y un tensioactivo aniónico con un tampón acuoso ácido para formar una suspensión acuosa estabilizada. En tal procedimiento, el tamaño de partícula promedio era menos que 0,5 micrómetros, y en la mayoría de los casos entre 0,200 y 0,400 micrómetros (por ejemplo, 0,300 +/- 50 micrómetros), y la suspensión acuosa estabilizada así preparada tenía una estabilidad (esto es, crecimiento de partículas menos que 20 absolutos) de más de 1 mes en condiciones ambientales. En aspectos particularmente preferidos, el aprepitant estuvo presente entre 10,0 mg/g y 20,0 mg/g (por ejemplo, 15 +/- 10 %) de la suspensión acuosa estabilizada, mientras que el tampón acuoso ácido tiene un pH entre 3,0 y 5,0 (por ejemplo, tampón de citrato).

Los estabilizantes celulósicos, a saber, hidroxipropilmetilcelulosa que se incluyeron en un intervalo entre 4,0 mg/g y 8,0 mg/g (por ejemplo, 6 +/- 1 mg/g) actuarán como un agente espesante. Tales formulaciones proporcionaron una estabilidad superior y tenían parámetros farmacocinéticos deseables. De este modo, la suspensión acuosa estabilizada de aprepitant para administración oral incluirá una cantidad farmacéuticamente eficaz de partículas de aprepitant, en la que el aprepitant tiene un tamaño de partícula promedio de menos de 0,5 micrómetros. Las suspensiones contempladas incluirán además un estabilizante celulósico y un tensioactivo aniónico en una cantidad eficaz que limita el crecimiento de las partículas de aprepitant a igual o menos del 20 %

en un mes a condiciones ambientales, y también incluye un tampón acuoso ácido, y en la que la suspensión acuosa de aprepitant está formulado para administración oral. Por supuesto, debe reconocerse que las suspensiones contempladas pueden comprender al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, conservantes, vehículos oleosos, disolventes, agentes de suspensión, agentes dispersantes, antioxidantes, agentes potenciadores de la penetración, agentes potenciadores de la biodisponibilidad oral y agentes estabilizantes.

Con respecto a los tensioactivos apropiados, se contempla que se pueden usar diversos tensioactivos junto con las enseñanzas de la presente memoria y los tensioactivos ejemplares incluyen diversos tensioactivos aniónicos, y en menor grado también tensioactivos no iónicos y anfóteros. Los tensioactivos aniónicos especialmente apropiados incluyen sales solubles en agua de alquilo C₈₋₂₀ sulfatos, monoglicéridos sulfonados de ácidos grasos C₈₋₂₀, sarcosinatos, tauratos y mezclas de los mismos. Ejemplos ilustrativos de estos y otros tensioactivos son laurilsulfato sódico, monoglicéridosulfonato sódico de coco, lauril sarcosinato sódico, lauril isoetionato sódico, laureth carboxilato sódico y dodecilbencenosulfonato sódico, dioctil sulfosuccinato sódico y mezclas de los mismos. Los tensioactivos no iónicos apropiados incluyen xpoloxámeros, ésteres de sorbitán de polioxietileno, etoxilatos de alcohol graso, etoxilatos de alquilfenol, óxidos de amina terciaria, óxidos de fosfina terciaria, sulfóxidos de dialquilo y mezclas de los mismos. Los tensioactivos anfóteros apropiados incluyen derivados de aminas alifáticas C₈₋₂₀ secundarias y terciarias que tienen un grupo aniónico tal como carboxilato, sulfato, sulfonato, fosfato o fosfonato. Un ejemplo apropiado es cocoamidopropilbetaína. Uno o más tensioactivos están opcionalmente presentes en una cantidad total de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 10 %.

Del mismo modo, numerosos agentes estabilizantes que actúan como espesantes también se consideran apropiados e incluyen tragacanto, goma de xantano, bentonita, almidón, acacia y/o alquil éteres inferiores de celulosa (incluidos los derivados de hidroxilo y carboxilo de los éteres de celulosa). Los ejemplos de celulosas incluyen, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina (MCC) y MCC con carboximetilcelulosa de sodio. En formulaciones líquidas, tales agentes espesantes también pueden funcionar como agentes de suspensión que se pueden usar solos o en combinaciones. Los agentes de suspensión ejemplares pueden incluir almidón clearjel instantáneo y goma de xantano. El almidón clearjel instantáneo se puede usar en una cantidad desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % p/v y preferiblemente desde aproximadamente 2 a aproximadamente 3 % p/v. La goma de xantano se usa en una cantidad desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 % p/v y preferiblemente aproximadamente 0,1 a 0,3 % p/v. Para formulaciones sólidas, los agentes de carga particularmente deseables incluyen manitol y celulosa microcristalina.

Otros estabilizantes contemplados incluyen hipromelosa que normalmente se usa como excipiente (agente de recubrimiento y/o dispersante) en formulaciones de comprimidos y cápsulas orales, donde, dependiendo del grado, funciona como agente de liberación controlada para retrasar la liberación de un compuesto medicinal en el tracto digestivo. La hipromelosa también se usa como aglutinante y como componente de recubrimientos de comprimidos, y se forma notablemente en solución de fluidos no newtonianos y aumenta la viscosidad. Los agentes de suspensión apropiados para su uso en las suspensiones acuosas según la presente invención son derivados de celulosa, por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio e hidroxipropilmetilcelulosa, alginatos, gelatina, quitosano, dextranos, polivinilpirrolidona, polietilenglicoles, polioxietileno y éteres de polioxipropileno. Si bien se conocen numerosas formas/longitudes de polímeros de hipromelosa en la técnica, las formas especialmente preferidas de hipromelosa incluyen aquellas que tienen un grado de viscosidad de E3 a E15, que se traduce en una viscosidad de 2,4 mPa.s (Cps) a 18 mPa.s (Cps) de una solución al 2,0 % del polímero.

Otros agentes contemplados incluyen agentes de carga que son conocidos en la técnica. Los agentes de carga se pueden usar solos o en combinación en una cantidad de aproximadamente 5 % p/p hasta una cantidad total de hasta aproximadamente 90 % p/p, preferiblemente aproximadamente 10 % p/p hasta una cantidad total de hasta aproximadamente 70 % p/p, más preferiblemente de aproximadamente 10 % p/p a aproximadamente 50 % p/p, más preferiblemente de aproximadamente 10 % a aproximadamente 30 % p/p. En una realización, se puede usar manitol y/o celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente 10 % p/p a aproximadamente 15 % p/p. Cuando se usan en combinación, pueden estar presentes en una proporción de 1: 1 p/p o uno puede estar presente en una cantidad mayor que la otra.

Los aromatizantes entre los útiles en la presente memoria incluyen cualquier material o mezcla de materiales operables para mejorar el sabor de la composición. Se puede usar cualquier aromatizante natural o sintético oralmente aceptable, tales como aceites aromatizantes, aldehídos aromatizantes, ésteres, alcoholes, materiales similares y combinaciones de los mismos. Los aromatizantes incluyen vainillina, salvia, mejorana, aceite de perejil, aceite de menta verde, aceite de canela, aceite de gaulteria (metilsalicilato), aceite de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, aceite de eucalipto, aceites cítricos, aceites de frutas y esencias, incluidos los derivados de limón, naranja, lima, pomelo, albaricoque, plátano, uva, manzana, fresa, cereza, piña, etc., sabores derivados de frijoles y nueces tales como café, cacao, cola, maní, almendra, etc., aromatizantes adsorbidos y encapsulados y mezclas de los mismos. También se abarcan dentro de los aromatizantes en la presente memoria los ingredientes que proporcionan fragancia y/u otro efecto sensorial en la boca, incluidos los

5 efectos de enfriamiento o calentamiento. Tales ingredientes incluyen metol, acetato de mentilo, lactato de mentilo, alcanfor, aceite de eucalipto, eucaliptol, anetol, eugenol, casia, oxanona, alfa-irisona, propenil guaetol, timol, linalol, benzaldehído, cinamaldehído, N-etil-p-mentan-3-carboxamina, N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida, 3-1-mentoxipropano-1,2-diol, acetal de glicerol de cinamaldehído (CGA), acetal de glicerol de metona (MGA) y mezclas de los mismos. Uno o más aromatizantes están presentes opcionalmente en una cantidad total de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 %, opcionalmente en diversas realizaciones desde aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2 %, desde aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2,5 % y desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 %.

10 Los edulcorantes entre los útiles en la presente memoria incluyen edulcorantes naturales o artificiales, nutritivos o no nutritivos aceptables por vía oral. Tales edulcorantes incluyen dextrosa, polidextrosa, sacarosa, maltosa, dextrina, azúcar invertida seca, manosa, xilosa, ribosa, fructosa, levulosa, galactosa, jarabe de maíz (incluido el jarabe de maíz con alto contenido de fructosa y sólidos de jarabe de maíz), almidón parcialmente hidrolizado, hidrolisato de almidón hidrogenado, sorbitol, manitol, xilitol, maltitol, isomalt, aspartamo, neotamo, sacarina y las sales de los mismos, sucralosa, edulcorantes intensos a base de dipéptidos, ciclamatos, dihidrocalcones y mezclas de los mismos. Opcionalmente, uno o más edulcorantes están presentes en una cantidad total que depende en gran medida del edulcorante (s) particular (es) seleccionado (s), pero por lo general a niveles desde aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 5 %, opcionalmente desde aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 1 %.

20 Los colorantes entre los útiles en la presente memoria se incluyen pigmentos, colorantes, lagos y agentes que imparten un brillo particular o reflectividad tal como agentes perlantes. En diversas realizaciones, los colorantes son operables para proporcionar un recubrimiento blanco o de color claro en una superficie dental, para actuar como un indicador de ubicaciones en una superficie dental que han sido contactadas efectivamente por la composición, y/o para modificar la apariencia, en particular color y/u opacidad de la composición para mejorar el atractivo para el consumidor. Se puede usar cualquier colorante oralmente aceptable, incluidos los colorantes y pigmentos FD&C, talco, mica, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, silicato de magnesio, silicato de aluminio y magnesio, sílice, dióxido de titanio, óxido de zinc, óxido de hierro rojo, amarillo, marrón y negro, ferrocianuro de amonio férrico, violeta de manganeso, ultramarino, mica titaniada, oxiclورو de bismuto y mezclas de los mismos. Uno o más colorantes están opcionalmente presentes en una cantidad total de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 20 %.

30 Las composiciones de la presente invención comprenden opcionalmente un antioxidante. Se puede usar cualquier antioxidante oralmente aceptable, incluidos hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), vitamina A, carotenoides, vitamina E, flavonoides, polifenoles, ácido ascórbico, antioxidantes herbales, clorofila, melatonina y mezclas de los mismos. Además, las composiciones y formulaciones contempladas también incluirán uno o más agentes conservantes y los agentes ejemplares incluyen alcohol etílico, propilenglicol, glicerina, alcohol bencílico, ácido benzoico, benzoato de sodio, benzoato de potasio, ácido ascórbico, sorbato de potasio, ésteres de p-hidroxibenzoico. ácido (parabenos), solución de cloruro de benzalconio NF, y especialmente benzoato de sodio. Cantidades apropiadas de tales agentes conservantes generalmente seguirán a los bien conocidos en la técnica.

40 Más por lo general, la suspensión acuosa estabilizada contemplada de aprepitant para administración oral se envasará en un recipiente estéril de un solo uso que contiene una dosis unitaria para la administración a un paciente. De este modo, los recipientes apropiados pueden contener volúmenes entre 1-10 ml, 10-20 ml, 20-40 ml y 40-100 ml, e incluso más. Visto desde una perspectiva diferente, el recipiente por lo general comprenderá aprepitant en una cantidad entre 20-40mg, entre 40-80mg, entre 80-130mg, o incluso más. De este modo, aunque no se prefiere, también se debe tener en cuenta que el recipiente puede ser un recipiente multiuso (esto es, retiene al menos una dosis unitaria más después de dispensar una primera dosis unitaria).

Ejemplos

Los ejemplos 1-8 y 13 no están de acuerdo con la invención.

50 Los siguientes ejemplos no limitan el alcance de la invención del solicitante, sino que sirven como una herramienta explicativa de la invención del solicitante. Los inventores han probado diversos procedimientos y estos procedimientos se pueden agrupar conceptualmente en diferentes clases. Los ejemplos 1 y 2 se dirigieron a soluciones de aprepitant en las que se intentó solubilizar el ingrediente activo usando disolventes y emulsionantes no acuosos como se muestra en los ejemplos de las **Tablas 1 y 2**.

Tabla 1

Ejemplo 1	Solución de Aprepitant
Aprepitant	125 mg
Etanol	10 ml

(continuación)

Ejemplo 1	Solución de Aprepitant
Polisorbato 80	500 mg
Agua	10 ml
Agente aromatizante	Cantidad requerida
Agente edulcorante	Cantidad requerida

Tabla 2

Ejemplo 2	Solución de Aprepitant
Aprepitant	80 mg
Etanol	5 ml
Polisorbato 80	500 mg
Agua	5 ml
Agente aromatizante	Cantidad requerida
Agente edulcorante	Cantidad requerida

- 5 En los dos ejemplos enumerados, no se logró la estabilidad del aprepitant en solución y el aprepitant se precipitó de la solución en un tiempo relativamente corto. En un intento por remediar la falta de estabilidad, los inventores formularon aprepitant no micronizado con bajas concentraciones de tensioactivo y diversos estabilizantes, que también produjeron resultados insatisfactorios ya que el aprepitant se precipitó de la solución en un tiempo relativamente corto. Formulaciones ejemplares se muestran en los ejemplos de las **Tablas 3 y 4** a continuación.

Tabla 3

Ejemplo 3	Solución de Aprepitant
Aprepitant	125 mg
Laurilsulfato de sodio	100 mg
CMC sódica	50 mg
Agua	5 ml
Agente aromatizante	Cantidad requerida
Agente edulcorante	Cantidad requerida

Tabla 4

Ejemplo 4	Solución de Aprepitant
Aprepitant	80 mg
Laurilsulfato de sodio	75 mg
Goma xantana	25 mg
Agua	5 ml
Agente aromatizante	Cantidad requerida
Agente edulcorante	Cantidad requerida

Luego los inventores intentaron formular aprepitant con un codisolvente como se describe ejemplarmente en los ejemplos de las **Tablas 5-8**. Una vez más, el aprepitant se precipitó de la solución en un tiempo relativamente corto.

Tabla 5

Ejemplo 5	Solución de Aprepitant parcialmente soluble
Aprepitant	125 mg
Etanol	2 ml
Gelucire 44/14	180 mg
Agua	3 ml
Agente aromatizante	Cantidad requerida
Agente edulcorante	Cantidad requerida

Tabla 6

Ejemplo 6	Solución de Aprepitant parcialmente soluble
Aprepitant	80 mg
Etanol	2 ml
Laurilsulfato de sodio	80 mg
Agua	3 ml
Agente aromatizante	Cantidad requerida
Agente edulcorante	Cantidad requerida

Tabla 7

Ejemplo 7	Solución de Aprepitant parcialmente soluble
Aprepitant	125 mg
Etanol	2 ml
Vitamina E TPGS	100 mg
Agua	3 ml
Agente aromatizante	Cantidad requerida
Agente edulcorante	Cantidad requerida

Tabla 8

Ejemplo 8	Suspensión de Aprepitant parcialmente soluble
Aprepitant	80 mg
Etanol	2 ml
Vitamina E TPGS	80 mg
Agua	3 ml

(continuación)

Ejemplo 8	Suspensión de Aprepitant parcialmente soluble
Agente aromatizante	Cantidad requerida
Agente edulcorante	Cantidad requerida

5 Los inventores luego investigaron el aprepitant micronizado en diversos tamaños de partículas (algunos datos no se muestran) y descubrieron inesperadamente que el aprepitant micronizado cuando se combina con un estabilizante celulósico (que actúa como un agente de recubrimiento y/o dispersante) y un tensioactivo aniónico formaron suspensiones que fueron estables durante períodos prolongados en condiciones de almacenamiento a temperatura ambiente (20-25 °C, 60 % de RH). Las composiciones ejemplares y los datos de estabilidad asociados se muestran en las **Tablas 9-10** a continuación. Notablemente, la adición de PVA (conocido como estabilizante para diversos compuestos) no fue un factor determinante para la estabilidad de aprepitant, y el uso de un tensioactivo de cadena ramificada con grupos carbonilo pareció anular la estabilidad para composiciones similares.

15 Preparación de la fase de lechada: se toma agua purificada, aproximadamente el 5 % del peso del lote diana. Se agrega y disuelve laurilsulfato de sodio, NF, aproximadamente el 8 % de la cantidad de lote requerida, benzoato de sodio, NF, 100 % de la cantidad de lote requerida, dihidrato de citrato de sodio, USP, 40 % de la cantidad de lote requerida, monohidrato de ácido cítrico, USP, 3,5 % de la cantidad requerida del lote, Benecel E5 Pharm hipromelosa, 100 % de la cantidad requerida del lote. Se agrega la cantidad calculada del aprepitant al contenedor bajo agitación durante el periodo de tiempo de 30 minutos y se agita hasta que el contenido esté completamente disperso. C.S. con agua purificada hasta aproximadamente el 8 % del peso del lote y se agita durante 15 minutos NLT y se asegura de que no haya grumos visibles.

20 Preparación de la fase de diluyente: se toma agua purificada, aproximadamente el 60 % del peso del lote diana. Se agrega y disuelve el laurilsulfato de sodio restante, NF, dihidrato de citrato de sodio, USP, monohidrato de ácido cítrico, USP. Se agrega y disuelve la cantidad requerida de sacarosa, USP. C.S. a aproximadamente el 70,0 % del peso del lote diana.

25 Nano-molienda y preparación de la formulación final: se configura la nanomolienda con cuentas de circonio de 270 ml (tamaño de la cuenta: 0,3 mm a 4,0 mm). Se agrega la fase de lechada al contenedor de alimentación de nanomolienda. Se realiza la nanomolienda con parámetros establecidos: velocidad de la bomba y velocidad del agitador del molino. Se mide la distribución del tamaño de partícula en las muestras en proceso y se continúa moliendo hasta alcanzar el tamaño de partícula diana. Se recoge la lechada molida en un contenedor. Se enjuaga el nanomolienda con la fase diluyente. Se recoge el enjuague en el mismo contenedor que contiene la lechada molida. C.S. el lote al peso requerido.

Tabla 9

Ingredientes	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13
	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)
Aprepitant, USP	15,625	15,625	15,625	16,000	16,000
Benecel E5 Pharm hipromelosa	6,000	6,000	6,000	6,000	6,000
Alcohol polivinílico, USP	-/-	-/-	2,500	2,500	-/-
Docusato de sodio USP/NF	-/-	-/-	-/-	1,150	1,150
Laurilsulfato de sodio, NF	1,500	3,000	3,000	-/-	-/-
Benzoato de sodio, NF	1,826	1,826	1,826	1,826	1,826
Citrato de sodio dihidrato, USP	0,091	0,091	0,091	0,091	0,091
Ácido cítrico monohidrato, USP	1,369	1,369	1,369	1,369	1,369
Sacarosa, USP	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00

(continuación)

Ingredientes	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13
	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)
Agua purificada	c.s. a 1000				

Tabla 10

EJEMPLO	TAMAÑO DE PARTÍCULA (μm)		
	Inicial	Condición de estabilidad 20°C a	Condición de estabilidad 25°C \pm 2 °C /60 %
		25 °C	RH \pm 5 %
		Día - 7	1 mes
Ejemplo 9	0,302	n/d	0,350
Ejemplo 10	0,303	n/d	0,358
Ejemplo 11	0,309	n/d	0,345
Ejemplo 12	0,322	1,202	n/d
Ejemplo 13	0,323	95,888	n/d

5 En algunas realizaciones, los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como concentración, condiciones de reacción, etcétera, usadas para describir y reivindicar ciertas realizaciones de la invención se deben entender modificadas en algunos casos por el término "aproximadamente". De acuerdo con lo anterior, en algunas realizaciones, los parámetros numéricos establecidos en la descripción escrita y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se desean obtener mediante una realización particular. En algunas realizaciones, los parámetros numéricos se deben interpretar a la luz del número de dígitos significativos informados y mediante la aplicación de técnicas de redondeo ordinarias. A pesar de que los intervalos numéricos y los parámetros que establecen el amplio alcance de algunas realizaciones de la invención son aproximaciones, los valores numéricos establecidos en los ejemplos específicos se informan con la mayor precisión posible. Los valores numéricos presentados en algunas realizaciones de la invención pueden contener ciertos errores necesariamente resultantes de la desviación estándar encontrada en sus respectivas mediciones de prueba. A menos que el contexto dicte lo contrario, todos los intervalos establecidos en la presente memoria se deben interpretar como inclusivos de sus puntos finales y los intervalos abiertos se deben interpretar para incluir solo valores comercialmente prácticos. De manera similar, todas las listas de valores deben considerarse como inclusivas de valores intermedios a menos que el contexto indique lo contrario.

20 Todos los procedimientos descritos en la presente memoria pueden realizarse en cualquier orden apropiado a menos que se indique lo contrario en la presente memoria o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionado con respecto a ciertas realizaciones en la presente memoria pretende simplemente iluminar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otro modo. Ningún lenguaje en la especificación debe interpretarse como que indica un elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

25 Las agrupaciones de elementos alternativos o realizaciones de la invención divulgan en la presente memoria no se deben interpretar como limitaciones. Cada miembro del grupo puede ser referido y reivindicado individualmente o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos encontrados en la presente memoria. Uno o más miembros de un grupo se pueden incluir o eliminar de un grupo por razones de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando se produce dicha inclusión o eliminación, se considera en la presente memoria que la especificación contiene el grupo modificado de este modo que cumple con la descripción escrita de todos los grupos Markush usados en las reivindicaciones adjuntas.

30 Debería ser evidente para los expertos en el arte que son posibles muchas más modificaciones además de las ya descritas sin apartarse de los conceptos inventivos en la presente memoria. Además, al interpretar tanto la especificación como las reivindicaciones, todos los términos se deben interpretar de la manera más amplia posible de acuerdo con el contexto. En particular, los términos "comprende" y "que comprende" se deben

5 interpretar como que se refieren a elementos, componentes o etapas de una manera no exclusiva, lo que indica que los elementos, los componentes o las etapas a las que se hace referencia pueden estar presentes, o utilizarse, o combinarse con otros elementos, componentes o etapas que no se mencionan expresamente. Cuando las reivindicaciones de especificación se refieren al menos a uno de algo seleccionado del grupo que consiste en A, B, C ... y N, el texto se debe interpretar como que requiere solo un elemento del grupo, no A más N o B más N, etc. Además, como se usa en la descripción en la presente memoria y en todas las reivindicaciones que siguen, el significado de "un", "una" y "la" incluye una referencia plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de una suspensión acuosa estabilizada de aprepitant para administración oral, el procedimiento que comprende:
- 5 combinar una cantidad farmacéuticamente eficaz de partículas de aprepitant, un estabilizante celulósico y un tensioactivo aniónico con un tampón acuoso ácido para formar una suspensión acuosa estabilizada;
- en el que las partículas de aprepitant tienen un tamaño de partícula promedio de menos de 0,5 micrómetros;
- en el que el estabilizante celulósico y el tensioactivo aniónico están presentes en una cantidad eficaz que limita el crecimiento de las partículas de aprepitant en la suspensión acuosa estabilizada a igual o menos del 20 % en un mes a condiciones ambientales; y
- 10 envasar la suspensión acuosa estabilizada en una forma apropiada para administración oral;
- en el que el estabilizante celulósico es hidroxipropilmetilcelulosa y está presente en la suspensión acuosa estabilizada en una cantidad entre 4,0 mg/g y 8,0 mg/g, y en el que el tensioactivo aniónico es dodecilsulfato de sodio y está presente en la suspensión acuosa estabilizada en una cantidad entre 1,0 mg/g y 4,0 mg/g.
- 15 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que las partículas de aprepitant tienen un tamaño de partícula promedio de menos de 0,4 micrómetros.
3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el aprepitant está presente en la suspensión acuosa estabilizada en una cantidad entre 10,0 mg/g y 20,0 mg/g.
4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el tampón acuoso ácido tiene un pH entre 3,0 y 5,0.
5. Una suspensión acuosa estabilizada de aprepitant para administración oral, que comprende:
- 20 una cantidad farmacéuticamente eficaz de partículas de aprepitant, en la que el aprepitant tiene un tamaño de partícula promedio de menos de 0,5 micrómetros;
- un estabilizante celulósico y un tensioactivo aniónico en una cantidad eficaz que limita el crecimiento de las partículas de aprepitant a igual o menos del 20 % durante un mes a condiciones ambientales;
- 25 un tampón acuoso ácido, y en la que la suspensión acuosa de aprepitant está formulada para administración oral; en la que el estabilizante celulósico es hidroxipropilmetilcelulosa y está presente en la suspensión acuosa estabilizada en una cantidad entre 4,0 mg/g y 8,0 mg/g, y en la que el tensioactivo aniónico es dodecilsulfato de sodio y está presente en la suspensión acuosa estabilizada en una cantidad entre 1,0 mg/g y 4,0 mg/g.
- 30 6. La suspensión acuosa estabilizada de la reivindicación 5, en la que el aprepitant está presente en la suspensión acuosa estabilizada en una cantidad entre 10,0 mg/g y 20,0 mg/g.
7. La suspensión acuosa estabilizada de la reivindicación 5 en la que el tampón acuoso ácido es un tampón citrato.
8. La suspensión acuosa estabilizada de la reivindicación 5 envasada en un recipiente de un solo uso que contiene entre 5 y 15 ml de la suspensión acuosa estabilizada.
- 35 9. La suspensión acuosa estabilizada de la reivindicación 5, en la que el aprepitant está presente en la suspensión acuosa estabilizada en una cantidad entre 10,0 mg/g y 20,0 mg/g.
10. La suspensión acuosa estabilizada de la reivindicación 5, en la que el tampón acuoso ácido tiene un pH entre 3,0 y 5,0.
- 40 11. La suspensión acuosa estabilizada de la reivindicación 5, en la que el grado de la hidroxipropilmetilcelulosa es tal que una solución al 2,0 % de la misma tiene una viscosidad de 2,4 mPa.s (Cps) a 18 mPa.s (Cps).