

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 155**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48	(2006.01)
A61K 9/107	(2006.01)
A61K 9/14	(2006.01)
A61K 9/16	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)
A61K 9/50	(2006.01)
A61K 31/505	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.11.2003 PCT/EP2003/050890**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.06.2004 WO04050058**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2003 E 03789453 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019 EP 1567134**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto farmacológico básico, vitamina E TPGS y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable**

30 Prioridad:

29.11.2002 WO PCT/EP02/13558

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.05.2020

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**VANDECRUYS, ROGER, PETRUS, GERBERN;
PEETERS, JOZEF y
BREWSTER, MARCUS, ELI**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

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

ES 2 763 155 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 que comprenden un compuesto farmacológico básico, vitamina E TPGS y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable

5 Esta invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas, en particular composiciones y formas de dosificación que proporcionan liberación y captación de fármaco mejoradas al administrarlas a cavidades corporales externamente huecas (p. ej. el tracto gastrointestinal) o al administrarlas tópicamente, especialmente para compuestos farmacológicos solubilizados en ácido.

10 Muchos compuestos farmacológicos, aunque poseen propiedades terapéuticas deseadas, se usan ineficazmente debido a sus escasas hidrosolubilidades. Así, por ejemplo cuando estos compuestos se administran oralmente, solo una pequeña fracción del fármaco es recogida en la sangre durante el tránsito del tracto gastrointestinal. Como resultado, para alcanzar una captación de fármaco adecuada, puede ser necesario administrar altas dosis del compuesto farmacológico, prolongar el período de administración de fármaco o realizar administraciones frecuentes del compuesto farmacológico. En efecto, la escasa solubilidad y de ahí la escasa biodisponibilidad de un fármaco puede hacer que se use un fármaco alternativo, quizás uno con efectos secundarios no deseados o uno que requiera una administración invasiva (p. ej. mediante inyección o infusión), en lugar del fármaco escasamente soluble.

15 Un enfoque para la escasa solubilidad es derivar la molécula de fármaco para introducir grupos hidrosolubilizadores, p. ej. grupos iónicos tales como grupos carboxilo o grupos iniónicos tales como grupos polihidroxialquilo, a fin de producir un derivado más soluble. Sin embargo, este enfoque no siempre es satisfactorio ya que puede no ser posible mantener una eficacia terapéutica adecuadamente alta y una toxicidad u otros efectos secundarios adecuadamente bajos. Así, un ejemplo de un fármaco escasamente hidrosoluble que no se ha sustituido por un derivado solubilizado es el agente antifúngico itraconazol.

20 Por lo tanto, se han realizado intentos para mejorar la captación de fármacos tales como itraconazol al incrementar la superficie específica del compuesto farmacológico expuesta a saliva o fluido gástrico, y de ahí promover la disolución del compuesto farmacológico, al revestir delgadamente el compuesto farmacológico sobre partículas portadores esencialmente inertes, p. ej. cuentas de azúcar. Sin embargo, tiene la desventaja de que el volumen de composición sólida requerido para administrar una cantidad dada del compuesto farmacológico es bastante alto ya que el portador contribuye significativamente al volumen de administración global. Puesto que la administración de cápsulas o comprimidos de gran volumen, o de grandes cantidades de cápsulas o comprimidos de menor volumen, proporciona dificultades para el paciente, las desventajas de este enfoque son obvias.

25 Otro enfoque más ha sido administrar el compuesto farmacológico en la forma de una solución del compuesto farmacológico y un agente complejante de fármacos tal como una ciclodextrina. Este enfoque también tiene limitaciones en que la formulación está limitada a los fármacos que son capaces de formar complejos con ciclodextrinas, en que el volumen de dosificación está limitado por el poder solubilizante del agente complejante, en que no se pueden usar formas de dosificación fácilmente individualizadas y en que no hay una liberación gradual del compuesto farmacológico para la captación biológica.

30 El compuesto farmacológico también se puede formular como una dispersión sólida en ciclodextrinas junto con un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable y un polímero orgánico hidrosoluble fisiológicamente tolerable. Por lo tanto, se hace referencia al documento WO 98/55148. Este enfoque tiene limitaciones en que la formulación está limitada a los fármacos que sean capaces de formar complejos con ciclodextrinas y en que el volumen de dosificación está limitado por el poder solubilizante del agente complejante.

Otro enfoque para incrementar la liberación de fármaco desde la forma de dosificación y de ahí mejorar la biodisponibilidad oral del fármaco es administrar el fármaco junto con un tensioactivo adecuado.

35 El documento WO 97/35587 describe una formulación líquida que comprende un inhibidor de proteasa de VIH y un derivado de tocoferol hidrosoluble, en particular vitamina E-TPGS.

El documento WO 98/08490 describe una composición coprecipitada seca sólida que comprende succinato de tocoferolpolietilenglicol, un ingrediente activo lipófilo y un adyuvante de dispersión.

40 El documento WO 99/26607 describe dispersiones sólidas de un fármaco y vitamina E TPGS.

El documento WO 99/45918 describe composiciones que comprenden un taxano, uno o más tensioactivos y un ácido. El ácido se incluye en la formulación para mejorar la estabilidad del taxano.

45 El documento WO 97/02017 describe dispersiones sólidas que comprenden un ingrediente activo escasamente soluble en un polímero de poloxámero hidrófilo. Además, la dispersión puede contener un ácido. El ácido se incluye en la dispersión sólida a fin de proporcionar una disponibilidad gradual del ácido para promover la solubilización del ingrediente activo sobre la mayor parte de la curva de velocidad de liberación.

El documento WO01/23362 describe formulaciones de alta biodisponibilidad de liberación controlada con relaciones de componentes específicas, de fármacos N-heterocíclicos, que comprenden partículas de dispersión de agente activo en una matriz de polímero de N-vinilpirrolidona. La matriz de polímero incrementa la biodisponibilidad de los agentes activos escasamente hidrosolubles. Las composiciones pueden comprender un tensioactivo y ácido cítrico.

El documento WO01/30319 describe soluciones de paclitaxel, constituidas por el fármaco, un disolvente y un solubilizante hidromiscible. Tras la dilución con un medio acuoso, el solubilizante forma micelas dentro de las cuales el paclitaxel se solubiliza en la solución acuosa.

Peeters y cols. Proceedings - 28th International Symposium on controlled release of bioactive materials and 4th consumer & diversified products conference, San Diego, CA, Estados Unidos (2001) Vol. 1, pp 704-705 se refiere a formulaciones de liberación prolongada que contienen un sistema de GTS con ciclodextrinas.

El documento WO01/22938 describe dispersiones sólidas de un fármaco y un polímero hidrosoluble.

Las composiciones de la presente invención son distinguibles de las composiciones de la técnica anterior en que proporcionan un perfil de disolución más rápido del compuesto farmacológico y/o en que son capaces de proporcionar una solubilidad superior para el compuesto farmacológico (creando una condición sobresaturada). Esto da como resultado un aumento de la biodisponibilidad para el compuesto farmacológico; una mejora de la captación biológica del compuesto farmacológico (una mejora del perfil temporal para el contenido de fármaco del plasma del paciente, es decir el perfil farmacocinético definido por parámetros tales como AUC, $t_{máx}$, $C_{máx}$, etc. se mejora). La incorporación del compuesto farmacológico en las composiciones de la presente invención también es independiente de la formación de complejos, lo que hace a las presentes composiciones adecuadas para la formulación de una amplia gama de compuestos farmacológicos.

Se ha encontrado ahora que las características descritas anteriormente de las presentes composiciones se podrían alcanzar al combinar un compuesto farmacológico básico con un tensioactivo y una cantidad significativa de un ácido hidrosoluble.

Así, vista desde un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto farmacológico básico, un tensioactivo y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable, caracterizada por que la relación de ácido:compuesto farmacológico es al menos 1:1 en peso, en donde el compuesto farmacológico básico es 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo, 4-[[2-[(cianofenil)amino]-4-pirimidinil]amino]-3,5-dimetilbenzonitrilo, 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo o 4-[[6-amino-5-bromo-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo.

Vista desde un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto farmacológico básico, un tensioactivo y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable en una relación de ácido:fármaco de al menos 1:1 en peso para la fabricación de una composición farmacéutica según la invención para el uso en un método para la profilaxis, la terapia o el diagnóstico del cuerpo de un animal humano o no humano (p. ej. mamífero, reptil o ave).

Visto desde un aspecto adicional más, se divulga un método para la profilaxis, la terapia o el diagnóstico del cuerpo de un animal humano o no humano (p. ej. mamífero, reptil o ave) que comprende administrar a dicho cuerpo una dosis profilácticamente, terapéuticamente o diagnósticamente eficaz de una composición farmacéutica, comprendiendo la mejora usar como dicha composición una composición según la presente invención.

Aunque sin querer limitarse por una teoría, se cree que el perfil de disolución ventajoso del compuesto farmacológico para las composiciones de la invención se consigue como resultado de una combinación de los efectos de la composición durante la exposición a agua o fluidos corporales acuosos.

En el caso de que la composición comprenda un compuesto farmacológico básico y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable, el agua y el ácido proporcionan durante la exposición a agua o fluidos corporales acuosos un microambiente ácido en el que se incrementa la solubilidad del compuesto farmacológico básico. La presencia del tensioactivo provoca un incremento adicional en la solubilidad del compuesto farmacológico produciendo de ese modo una solución sobresaturada del compuesto farmacológico.

La solución sobresaturada que se crea tras la administración de las presentes composiciones proporciona un incremento de la biodisponibilidad del compuesto farmacológico.

Puesto que las presentes composiciones proporcionan por sí mismas un microambiente en el que se incrementa la solubilidad del compuesto farmacológico, se pueden administrar oralmente en cualquier momento del día independientemente del alimento ingerido por el individuo al que se administran.

En cuanto al tensioactivo en las composiciones de la invención, es vitamina E TPGS (succinato de α -tocoferilpolietilenglicol, también abreviada como TPGS).

5 En las composiciones de la invención, el tensioactivo está presente preferiblemente en de 1 a 70% en peso, más preferiblemente de 5 a 55%, lo más preferiblemente de 10 a 50% en peso (con relación al peso total de tensioactivo, ácido y fármaco). Sin embargo, la cantidad de tensioactivo usada generalmente dependerá de la cantidad de fármaco y del propio compuesto farmacológico. La relación en peso de tensioactivo a fármaco preferiblemente se encontrará en el intervalo de 100:1 a 1:5, especialmente de 50:1 a 1:2, más especialmente de 10:1 a 1:1.

10 El ácido usado en las composiciones de la invención puede ser cualquiera de los ácidos fisiológicamente tolerables hidrosolubles, en particular cualquiera de los ácidos inorgánicos o, más preferiblemente, orgánicos usados convencionalmente en la preparación de sales ácidas de compuestos farmacológicos, p. ej. ácidos cítrico, fumárico, tartárico, maleico, málico, succínico, oxálico, malónico, benzoico, mandélico y ascórbico.

15 Se prefieren el ácido tartárico y más especialmente el ácido cítrico ya que las sales que forman con compuestos farmacológicos tienen habitualmente una tendencia reducida a precipitar en soluciones acuosas. Sin embargo, en general, se puede usar cualquier ácido que no sea tan fuerte que provoque la degradación del tensioactivo y no obstante sea capaz, al añadir agua, de generar un ambiente de pH bajo, preferiblemente menor de pH 4 e idealmente aproximadamente pH 2. El ácido puede estar en forma líquida (p. ej. en solución) o sólida; sin embargo, generalmente se preferirán ácidos que sean sólidos en condiciones ambientales en sus formas anhidra o hidratada.

20 En las composiciones de la invención, el ácido está presente en una relación de ácido:fármaco de al menos 1:1 en peso, preferiblemente la relación en peso de ácido:fármaco se encuentra en el intervalo de 1:1 a 100:1, más preferiblemente de 1:1 a 50:1, aún más preferiblemente de 1:1 a 10:1 y lo más preferiblemente de 3:1 a 10:1. La cantidad de ácido usada dependerá del ácido y el compuesto farmacológico seleccionados, pero en general un incremento en la proporción relativa de ácido dará como resultado una aceleración de la disolución del fármaco al entrar en contacto con agua. La cantidad de ácido usada normalmente será al menos la cantidad necesaria para formar un microambiente ácido al entrar en contacto con agua, en particular un fluido corporal acuoso, en el que se incrementa la solubilidad del compuesto farmacológico.

30 El ácido forma una proporción significativa de las presentes composiciones que se disuelven rápidamente en fluidos corporales.

35 Por lo tanto, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto farmacológico básico, un tensioactivo y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable, caracterizada por que el porcentaje en peso de ácido se encuentra en el intervalo de 30 a 95%, preferiblemente de 45 a 95%, más preferiblemente de 50 a 90%, lo más preferiblemente de 50 a 65%. Preferiblemente, el porcentaje en peso es relativo al peso del compuesto farmacológico básico, el tensioactivo y el ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable y opcionalmente el polímero.

40 Alternativamente, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto farmacológico básico, un tensioactivo y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable, caracterizada por que la relación molar de ácido:compuesto farmacológico es al menos 3:1, preferiblemente al menos 5:1, más preferiblemente al menos 10:1.

45 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto farmacológico básico, un tensioactivo y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable, caracterizada por que el porcentaje en peso de ácido se encuentra en el intervalo de 30 a 95% y caracterizada por que la relación de ácido:compuesto farmacológico es al menos 1:1 en peso. Alternativamente, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto farmacológico básico, un tensioactivo y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable, caracterizada por que el porcentaje en peso de ácido se encuentra en el intervalo de 30 a 95% y caracterizada por que la relación molar de ácido:compuesto farmacológico es al menos 3:1.

50 Aunque los beneficios de las composiciones de la invención son los más pronunciados cuando el compuesto farmacológico no es más que escasamente soluble, los perfiles de disolución de fármaco obtenibles usando la combinación de fármaco, tensioactivo y ácido son tales que se pueden obtener perfiles de captación particularmente mejorados incluso cuando el compuesto farmacológico es más soluble.

55 El compuesto farmacológico puede ejercer un efecto fisiológico local, así como un efecto sistémico, bien después de penetrar en la mucosa o bien – en el caso de la administración oral – después del transporte al tracto gastrointestinal con saliva.

60 Los compuestos más preferidos según la invención son:

4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo;

uno de sus *N*-óxidos, una de sus sales por adición, una de sus aminas cuaternarias o una de sus formas estereoquímicamente isómeras;

4-[[2-[(cianofenil)amino]-4-pirimidinil]amino]-3,5-dimetilbenzonitrilo; o 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo;

5 uno de sus *N*-óxidos, una de sus sales por adición farmacéuticamente aceptables o una de sus formas estereoquímicamente isómeras; y

4-[[4-amino-5-bromo-6-(4-ciano-2,6-dimetilfenilo)-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo;

uno de sus *N*-óxidos, una de sus sales por adición, una de sus aminas cuaternarias o una de sus formas estereoquímicamente isómeras;

10 La invención es particularmente aplicable a agentes anti-VIH, en particular inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos, más en particular derivados de pirimidina inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos.

Las composiciones de la invención pueden contener convenientemente el compuesto farmacológico en de 0,001 a 50% en peso, preferiblemente de 0,1 a 35%, más preferiblemente de 0,5 a 30%, especialmente de 8 a 25% y lo más especialmente de 10 a 15% en peso (con relación al peso total de ácido, tensioactivo y compuesto farmacológico).
 15 Por supuesto, la cantidad de fármaco dependerá del perfil de disolución deseado, la solubilidad intrínseca del compuesto farmacológico y la dosificación de fármaco requerida cuando el fármaco se vaya a aportar en unidades de dosificación (p. ej. cápsulas, comprimidos revestidos).

20 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos farmacológicos son aquellas en las que el ion conjugado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, sales de ácidos y bases que no sean farmacéuticamente aceptables pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o la purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, sean farmacéuticamente aceptables o no, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

25 Se entiende que las sales por adición farmacéuticamente aceptables que se mencionan anteriormente en la presente comprenden las formas de sal por adición atóxicas terapéuticamente activas que los compuestos farmacológicos sean capaces de formar. Las últimas se pueden obtener convenientemente al tratar la forma de base con ácidos apropiados tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos halohídricos, p. ej. ácido clorhídrico, bromhídrico; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico; o ácidos orgánicos, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-
 30 propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, benzenosulfónico, 4-metilbenzenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico. A la inversa, la forma de sal también se puede convertir mediante tratamiento con álcali en la forma de base libre.

35 El término sal por adición también comprende los hidratos y las formas por adición de disolvente que los compuestos farmacológicos sean capaces de formar. Ejemplos de estas formas son, p. ej., hidratos, alcoholatos.

40 El término "amina cuaternaria", según se usa anteriormente en la presente, define las sales de amonio cuaternario que los compuestos farmacológicos sean capaces de formar mediante la reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto farmacológico y un agente cuaternizante apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo, por ejemplo yoduro de metilo o yoduro de bencilo, opcionalmente sustituido. También se pueden usar otros reaccionantes con buenos grupos de salida, tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo y p-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Iones conjugados farmacéuticamente aceptables incluyen cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El ion conjugado de elección se pueden introducir usando resinas de intercambio iónico.

45 Se entiende que las formas de *N*-óxido comprenden los compuestos farmacológicos en los que uno o varios átomos de nitrógeno terciario se oxidan hasta el llamado *N*-óxido.

50 Se apreciará que algunos de los compuestos farmacológicos y sus *N*-óxidos, sales por adición, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isómeras pueden contener uno o más centros de quiralidad y existen como formas estereoquímicamente isómeras.

55 El término "formas estereoquímicamente isómeras", según se usa anteriormente en la presente, define todas las posibles formas estereoisómeras que los compuestos farmacológicos, y sus *N*-óxidos, sales por adición, aminas cuaternarias o derivados fisiológicamente funcionales puedan poseer. A menos que se mencione o indique otra cosa, la denominación química de los compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isómeras, conteniendo dichas mezclas todos los diastereoisómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica así como cada una de las formas isómeras individuales y sus *N*-óxidos, sales, solvatos o aminas cuaternarias

sustancialmente libres, es decir asociados con menos de 10%, preferiblemente menos de 5%, en particular menos de 2% y lo más preferiblemente menos de 1% de los otros isómeros. Así, cuando un compuesto de fórmula (I) es específico, por ejemplo, como (E), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (Z).

5 En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración bien *cis* o bien *trans*. Los compuestos que abarquen dobles enlaces pueden tener una estereoquímica E (entgegen) o Z (zusammen) en dicho doble enlace. Los términos *cis*, *trans*, R, S, E y Z son muy conocidos para un experto en la técnica.

10 Obviamente, las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos farmacológicos están destinadas a estar abarcadas dentro del alcance de esta invención.

15 Algunos de los compuestos farmacológicos también pueden existir en su forma tautómera. Estas formas, aunque no se indiquen explícitamente en la fórmula anterior, están destinadas a ser incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la invención se pueden convertir en las correspondientes formas de *N*-óxido siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación se puede llevar a cabo generalmente al hacer reaccionar la materia prima de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, p. ej. peróxido sódico, peróxido potásico; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halo, p. ej. ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácido peroxoalcanoico, p. ej. ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, p. ej. hidroperóxido de *tert*-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, p. ej. etanol, hidrocarburos, p. ej. tolueno, cetonas, p. ej. 2-butanona, hidrocarburos halogenados, p. ej. diclorometano, y mezclas de estos disolventes.

20 Algunos de los productos intermedios y las materias primas son compuestos conocidos y pueden estar disponibles comercialmente o se pueden preparar según procedimientos conocidos en la técnica o algunos de los compuestos de la invención o los productos intermedios descritos se pueden preparar según los procedimientos descritos en los documentos WO 99/50250 y WO 00/27825.

30 Los compuestos de la invención muestran propiedades antirretrovirales (propiedades inhibitoras de transcriptasa inversa), en particular contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que es el agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en seres humanos.

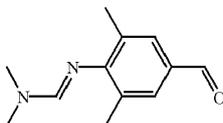
Los compuestos de la invención también muestran actividad contra cepas de VIH resistentes a (múltiples) fármacos, en particular cepas de VIH-1 resistentes a (múltiples) fármacos, más en particular los presentes compuestos muestran actividad contra cepas de VIH, especialmente cepas de VIH-1, que tienen resistencia adquirida a uno o más inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos conocidos en la técnica. Los inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos conocidos en la técnica son los inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos distintos a los presentes compuestos y en particular inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos comerciales. Los presentes compuestos también tienen poca o ninguna afinidad de unión a glicoproteína ácida α -1 humana; la glicoproteína ácida α -1 humana no afecta o lo hace débilmente a la actividad anti-VIH de los presentes compuestos.

40 Los expertos en el tratamiento de la infección por VIH podrían determinar la cantidad diaria eficaz a partir de los resultados de prueba presentados aquí. En general, se contempla que una cantidad diaria eficaz sería de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas de dosificación unitarias, que contienen, por ejemplo, de 1 a 1000 mg, y en particular de 5 a 200 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

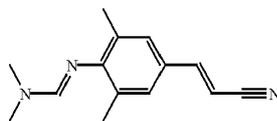
50 La dosificación y la frecuencia de administración exactas dependen del compuesto de la invención particular usado, la afección particular que se trate, la gravedad de la afección que se trate, la edad, el peso y la condición física general del paciente particular así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien conocidos por los expertos en la técnica. Por otra parte, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede disminuir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de esta invención. Por lo tanto, los intervalos de cantidades diarias eficaces mencionados anteriormente en la presente son solamente directrices.

60 Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar los compuestos de la invención.

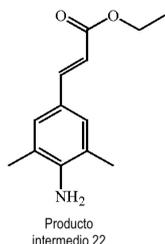
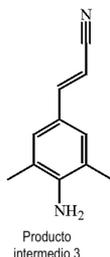
Posteriormente en la presente, "DMF" se define como *N,N*-dimetilformamida, "DIPE" se define como éter diisopropílico, "THF" se define como tetrahidrofurano.

A. Preparación de los compuestos intermedios**Ejemplo A1****a) La preparación del producto intermedio 1**

5 Se añadió nBuLi (0,012 mol) gota a gota a -70°C a una mezcla de *N*-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-*N,N*-dimetilmetanimidamida (0,0078 mol) en THF (20 ml) bajo flujo de N_2 . La mezcla se agitó a -30°C durante 30 minutos, a continuación se enfrió hasta -70°C . Se añadió gota a gota una mezcla de DMF (0,078 mol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a -70°C durante 2 horas, a continuación se llevó hasta 0°C , se vertió en H_2O y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1,8 g de producto intermedio 1.

**b) La preparación del producto intermedio 2**

10 Una mezcla de (cianometil)fosfonato de dietilo (0,0037 mol) en THF (10 ml) se enfrió hasta 5°C bajo flujo de N_2 . Se añadió en porciones terc-butóxido potásico (0,0037 mol). La mezcla se agitó a 5°C durante 30 minutos, a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una mezcla de producto intermedio 1 (0,0024 mol) en THF (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se vertió en H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento : 0,82 g (100%) de producto intermedio 2.

c) La preparación del producto intermedio 3 y el producto intermedio 22

20 Una mezcla del producto intermedio 2 (0,059 mol) y ZnCl_2 (0,299 mol) en etanol (150 ml) se agitó y se sometió a reflujo durante 24 horas, a continuación se vertió en solución de K_2CO_3 (10% en agua) y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (9 g) se cristalizó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,8 g (6%) de producto intermedio 22. El filtrado se concentró y se recrystalizó en DIPE para obtener 6 g de producto intermedio 3.

25 Alternativamente, el producto intermedio 3 también se prepare como sigue:

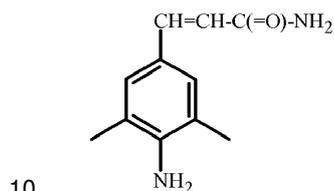
30 Se añadieron 63,8 g de acetato sódico a una solución de 159 g de 4-yodo-2,6-dimetilbencenammina. La mezcla de reacción se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 7 g de paladio humedecido sobre carbón vegetal (Pd/C 10%) y 64,4 ml de acrilonitrilo. La mezcla de reacción se calentó hasta 130°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron 0,5 l de tolueno y 0,5 l de *N,N*-dimetilacetamida. La mezcla de reacción se filtró sobre Dicalite® y el filtro se lavó con 0,5 l de tolueno. Se añadió agua (6 l) a la mezcla, que se agitó durante 30 minutos. Las capas se separaron. Se añadió a la capa acuosa 1 l de tolueno y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Las capas se separaron de nuevo. Las capas orgánicas separadas se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 123 g del producto intermedio 3.

35 El producto intermedio 3 se convirtió en su sal de ácido clorhídrico como sigue:

Se añadieron 1,25 l de éter diisopropílico a una mezcla de 123 g de producto intermedio 3 en 630 ml de etanol. La mezcla de reacción se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 60°C y se agitó durante 30 minutos. Se añadieron 120 ml de una solución 6 N de ácido clorhídrico en 2-propanol y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con 100 ml de 2-propanol. El residuo resultante se secó bajo presión reducida a 50°C. Rendimiento: 103 g (77 %) de la sal de ácido clorhídrico (1:1) del producto intermedio 3.

El producto intermedio 3 (E) se prepare como sigue:

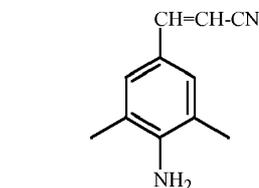
x) Preparación del producto intermedio 3a (E)



Producto intermedio 3a (E)

En 10 ml de acetonitrilo, seco, se disolvieron 2,00 g (10,0 mol) de 4-bromo-2,6-dimetilanilina, 1,07 g (1,5 eq) de acrilamida, 224 mg (0,1 eq) de Pd(OAc)₂, 609 mg (0,2 eq) de tris(2-metilfenil)fosfina y 1,52 g de *N,N*-dietiletanamina. La mezcla se purgó con N₂ durante 20 minutos y se agitó durante la noche a 70°C. La mezcla se diluyó con 150 ml de cloruro de metileno, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó (NaCl sat., Na₂SO₄) y se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo se agitó en éter diisopropílico mediante filtración. Rendimiento: 1,51 g (79,5%) del producto intermedio 3a (E).

y) Preparación del producto intermedio 3 (E)

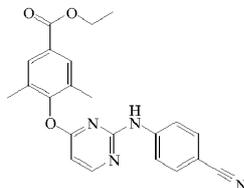


Producto intermedio 3 (E)

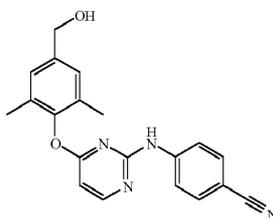
Se enfrió POCl₃ (3 ml) hasta 0°C y se añadieron 500 mg (2,63 mmol) de producto intermedio 3a (E). Después de 30 minutos, el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó durante la noche a 20°C. La mezcla se añadió gota a gota a 150 ml de éter diisopropílico mientras se agitaba vigorosamente. El precipitado se filtró y se lavó con éter diisopropílico. El residuo se añadió a 100 ml de acetato de etilo/100 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se agitó. La capa de acetato de etilo se separó, se secó (NaCl sat., Na₂SO₄) y se filtró. El disolvente se evaporó. Rendimiento: 380 mg (84 %) del producto intermedio 3 (E).

Ejemplo A2

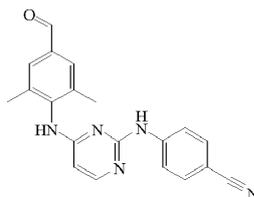
Una mezcla de 4-[(1,4-dihidro-4-oxo-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo (0,12 mol) en POCl₃ (90 ml) se agitó y se sometió a reflujo bajo argón durante 20 minutos. La mezcla de reacción se vertió lentamente sobre 750 ml de hielo/agua, y el sólido se separó mediante filtración. El sólido se suspendió en 500 ml de agua y el pH de la suspensión se ajustó hasta neutralidad al añadir una solución de NaOH al 20%. El sólido se separó de nuevo mediante filtración, se suspendió en 200 ml de 2-propanona y se añadieron 1000 ml de CH₂Cl₂. La mezcla se calentó hasta que todo el sólido se hubiera disuelto. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la capa acuosa se separó y la capa orgánica se secó. Durante la retirada del agente de secado mediante filtración, se formaba un sólido blanco en el filtrado. El enfriamiento adicional del filtrado en el congelador, seguido por filtración, daba 21,38 g (77,2%) de [4-[(4-cloro-2-pirimidinil)amino]benzonitrilo (prod. interm. 5).

Ejemplo de Referencia A4**a) La preparación del producto intermedio 10**

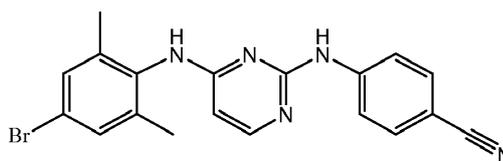
5 Una mezcla de 3,5-dimetil-4-hidroxibenzoato de etilo (0,0025 mol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. Se añadió hidruro sódico (0,0033 mol). La mezcla se agitó durante 2 minutos. Se añadió en producto intermedio 5 (0,0028 mol). La mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió 1-metil-2-pirrolidinona (2,5 ml). La mezcla se agitó a 150°C durante 12 horas, se vertió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂/CH₃OH. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (1,7 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 92/8; 15-40 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,7 g de producto intermedio 10 (70%).

**10 b-1) La preparación del producto intermedio 11**

15 Una solución del producto intermedio 10 (0,0005 mol) en THF (5 ml) se añadió gota a gota a 0°C a una suspensión de LiAlH₄ (0,001 mol) en THF (5 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y se vertió en H₂O (0,5 ml). Se añadió CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre Kromasil® (eluyente: CH₂Cl₂ 100 a CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1; 5 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (0,1 g) se cristalizó en éter dietílico. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,043 g del producto intermedio 11 (24%).

Ejemplo A5**a) La preparación del producto intermedio 13**

20 Una mezcla del producto intermedio 19 (véase la Tabla 1) (preparado según A4.b-1) (0,0037 mol) y MnO₂ (0,0185 mol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se filtró sobre Celite®. El filtrado se evaporó. Rendimiento: 1,3 g de producto intermedio 13.

Ejemplo A11

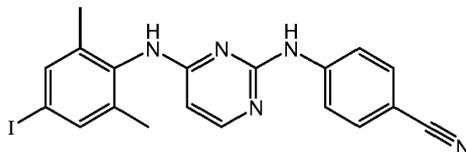
La preparación del producto intermedio 58

25 Una mezcla de 4-bromo-2,6-dimetilbenzenamina (0,013 mol) y el producto intermedio 5 (0,013 mol) se agitó a 150°C durante 1 hora. La mezcla se vertió en solución acuosa de K₂CO₃ al 10% y se extrajo con CH₂Cl₂/MeOH (95/5). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en éter diisopropílico. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 2,3 g (45%). La capa madre se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH-NH₄OH 98,5/1,5; 15-40 μm). Las

fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,90 g (17%). El rendimiento global del producto intermedio 5 era: 3,2 g (62%).

El producto intermedio 59 se preparó análogamente.

5

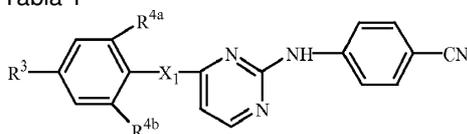


Producto intermedio 59

La Tabla 1 lista un producto intermedio que interviene en la preparación de compuestos de la invención.

10

Tabla 1

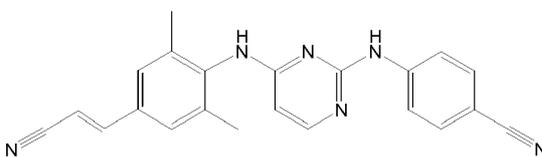


Producto Interm. N°	Ej. N°	X ₁	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}
19	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	CH ₃	CH ₃

B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

15



La preparación del compuesto 1

Una mezcla del producto intermedio 3 (0,034 mol) y el producto intermedio 5 (0,0174 mol) se agitó a 150°C durante 1 hora y se recogió en K₂CO₃ 10%/CH₂Cl₂/CH₃OH. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (10 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/acetato de etilo 80/20; 15-40 μm). La fracción 1 se cristalizó en iPrOH. El precipitado se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 1,3 g de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E) (compuesto 1) (20%).

20

Ejemplo B1A

El Compuesto 1 también se preparó como sigue:

Una mezcla de 93,9 g (0,45 mol) de la sal de ácido clorhídrico del producto intermedio 3, preparado según el Ejemplo A1c), y 109 g (0,4725 mol) del producto intermedio 5 en 1,8 l de acetonitrilo se preparó bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó y se sometió a reflujo durante 69 horas, a continuación se dejó enfriar hasta 55°C. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con 200 ml de acetonitrilo, seguido por secado bajo presión reducida a 50°C durante la noche. Se recogieron 144,6 g (0,3666 mol) del sólido obtenido en 1 l de solución acuosa de K₂CO₃ al 10%. La mezcla se agitó a temperatura ambiente seguido por filtración. El residuo obtenido se lavó dos veces con agua seguido por secado a 50°C bajo presión reducida. El residuo se recogió en 6,55 l de isopropanol y la mezcla se sometió a reflujo, a continuación se agitó durante la noche y se filtró a temperatura ambiente. El residuo se secó a 50°C bajo presión reducida. Rendimiento: 113,2 g (68,6 %) de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E) (compuesto 1).

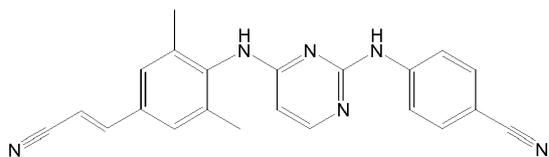
25
30
35

Ejemplo B1B

Alternativamente, el compuesto 1 también se preparó como sigue:

5 a) Una mezcla del producto intermedio 58 (0,00021 mol), preparado según el Ejemplo A11, acrilonitrilo ($\text{CH}_2=\text{CH-CN}$) (0,00213 mol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,000043 mol), *N,N*-dietiletanamina (0,000043 mol) y tris(2-metilfenil)fosfina (0,00021 mol) en CH_3CN (7 ml) se agitó en un recipiente cerrado herméticamente a 150°C durante la noche. Se añadió H_2O . La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (0,15 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 /acetato de etilo 80/20; 15-40 μm). La fracción 1 se recogió y el disolvente se evaporó, dando 0,045 g de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E/Z=80/20). El sólido se cristalizó en éter dietílico. Rendimiento: 10 0,035 g de 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E) (compuesto 1) (55%).

15 b) Se recogieron 4,41 g (10 mmol) del producto intermedio 59 y 15 ml de *N,N*-dimetilacetamida en un matraz de 100 ml bajo nitrógeno. Se añadieron a esta mezcla 0,98 g de acetato sódico (12 mmol), 107 mg (0,1 mmol de Pd) de Pd/C 10% (húmedo) y 1 ml (15 mmol) de acrilonitrilo. La mezcla se calentó a 140°C y la evolución de la reacción se siguió mediante cromatografía de líquidos. La reacción daba 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E/Z=80/20) que se puede convertir en 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo (E) según se describe anteriormente en el Ejemplo B1Ba).

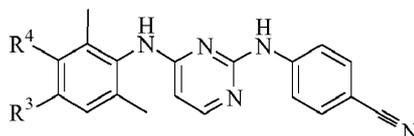
Ejemplo B6**a) La preparación del compuesto 1 y 10**

20 Compuesto 1 = (E); compuesto 10 (Z)

25 Una mezcla de cloruro de (cianometil)trifenilfosfonio (0,0022 mol) y terc-butóxido potásico (0,0022 mol) en THF (7 ml) se agitó a 5°C durante 30 minutos bajo flujo de N_2 , a continuación se agitó a 5°C durante 30 minutos. Se añadió una mezcla del producto intermedio 13 (0,0015 mol) en THF (7 ml). La mezcla se agitó durante 8 horas en la oscuridad, se vertió en H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo (1,4 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: tolueno/*i*PrOH/ NH_4OH 96/4/0,1; 15-40 μm). Se recogieron dos fracciones (F1, F2) y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 0,165 g de F1 (E/Z=32/68) (30%) y 0,225 g de F2 (E/Z=90/10) (41%). F2 se cristalizó en CH_3CN /éter dietílico. Rendimiento: 0,036 g de compuesto 1 (7%). F1 se purificó mediante cromatografía en columna sobre Kromasil (eluyente: tolueno/*i*PrOH 98/2; 5 μm). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 30 0,029 g de compuesto 10 (5%).

La Tabla 3 lista compuestos como los preparados según uno de los ejemplos anteriores (Ej. N°).

Tabla 3



Comp N°	Ej. N°	R ³	R ⁴	Datos físicos p. f. °C
1	B1/B6a	-CH=CH-CN	H	p. f. 245, (E)
10	B6a	-CH=CH-CN	H	p. f. 258°C (Z)

C. Ejemplo farmacológico

La actividad farmacológica de los presentes compuestos se examinó usando la siguiente prueba.

Se usó un procedimiento de ensayo rápido, sensible y automatizado para la evaluación *in vitro* de agentes anti-VIH. Una línea celular T4 transformada de VIH-1, MT-4, que se observaba previamente (Koyanagi y cols., Int. J. Cancer, 36, 445-451, 1985) que era muy sensible y permisiva para la infección con VIH, servía como la línea celular diana. La inhibición del efecto citopático inducido por VIH se usó como el criterio de valoración. La viabilidad de células tanto infectadas con VIH como simuladamente se determinó espectrofotométricamente a través de la reducción *in situ* de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT). La concentración citotóxica al 50% (CC₅₀ en M) se definía como la concentración de compuesto que reducía la absorbancia de la muestra de control infectada simuladamente en 50%. El porcentaje de protección alcanzado por el compuesto en células infectadas con VIH se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{(OD_T)_{VIH} - (OD_C)_{VIH}}{(OD_C)_{SIMULADO} - (OD_C)_{VIH}} \text{ expresado en \%}$$

en donde (OD_T)_{VIH} es la densidad óptica medida con una concentración del compuesto de prueba en células infectadas con VIH; (OD_C)_{VIH} es la densidad óptica medida para las células infectadas con VIH no tratadas; (OD_C)_{SIMULADO} es la densidad óptica medida para las células infectadas simuladamente no tratadas de control; todos los valores de la densidad óptica se determinaron a 540 nm. La dosis que alcanzaba 50% de protección según la fórmula anterior se definió como la concentración inhibidora al 50% (IC₅₀ en M). La relación de CC₅₀ a IC₅₀ se definía como el índice de selectividad (SI).

La Tabla 6 lista los valores de pIC₅₀ (-logIC₅₀), pCC₅₀ (-logCC₅₀) y pSI (pCC₅₀-pIC₅₀) para compuestos de la invención. Por ejemplo, un compuesto con un valor de IC₅₀ de 10⁻⁹M, es decir pIC₅₀=9, y un valor de CC₅₀ de 10⁻⁵ M, es decir pCC₅₀=5, tiene un SI de 10⁻⁵ M/10⁻⁹M = 10.000, es decir un pSI de 5-9 = -4.

Tabla 6

Comp. Nº	pIC ₅₀ (M)	pCC ₅₀ (M)	pSI
1	9,4	5,0	-4,4
10	9,2	6,3	-2,9

Las composiciones de la presente invención pueden comprender además un polímero orgánico.

La solución sobresaturada del compuesto farmacológico creada por los componentes de la composición tras la exposición a agua según se indicaba anteriormente se puede estabilizar mediante los efectos mejoradores de la viscosidad de un polímero orgánico. La presencia del polímero orgánico dificultará la precipitación del compuesto farmacológico ya que el microambiente se diluye más a medida que entra más agua.

El polímero orgánico usado en las composiciones de la invención puede ser cualesquiera polímeros orgánicos sintéticos, semisintéticos o no sintéticos hidrosolubles fisiológicamente tolerables.

Así, por ejemplo, el polímero puede ser un polímero natural tal como un polisacárido o polipéptido o uno de sus derivados, o un polímero sintético tal como un poli(óxido de alquileo) (p. ej. PEG), poliacrilato, polivinilpirrolidona. Por supuesto, se pueden usar polímeros mixtos, p. ej. copolímeros de bloques y glicopéptidos.

Puesto que se cree que el efecto del polímero orgánico surge de una mejora en la viscosidad que sirve para estabilizar soluciones sobresaturadas del compuesto farmacológico durante la disolución de la composición de la invención, el polímero tiene convenientemente un peso molecular en el intervalo de 500 D a 2 MD, y convenientemente tiene una viscosidad aparente de 1 a 100 mPa.s cuando está en una solución acuosa al 2% a 20°C. Por ejemplo, el polímero hidrosoluble se puede seleccionar del grupo que comprende

- alquilcelulosas tales como metilcelulosa,
- hidroxialquilcelulosas tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxibutilcelulosa,
- hidroxialquilalquilcelulosas tales como hidroxietilmetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa,
- carboxialquilcelulosas tales como carboximetilcelulosa,
- sales de metales alcalinos de carboxialquilcelulosas tales como carboximetilcelulosa sódica,
- carboxialquilalquilcelulosas tales como carboximetilcelulosa,

- ésteres de carboxialquilcelulosa,
- almidones,
- pectinas tales como carboximetilamilopectina sódica,
- derivados de quitina tales como quitosano,
- 5 - heparina y heparinoides,
- polisacáridos tales como ácido algínico, sus sales de metales alcalinos y amonio, carrageninas, galactomananos, tragacanto, agar-agar, goma arábica, goma guar y goma de xantano,
- poli(ácidos acrílicos) y sus sales,
- poli(ácidos metacrílicos) y sus sales, copolímeros de metacrilato,
- 10 - poli(alcohol vinílico),
- polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo,
- poli(óxidos de alquileo) tales como poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, p. ej. poloxámeros y poloxaminas.

15 Polímeros no enumerados que sean farmacéuticamente aceptables y tengan propiedades fisicoquímicas apropiadas como las definidas anteriormente en la presente son igualmente adecuados para preparar composiciones según la presente invención.

20 Preferiblemente, el polímero orgánico es un éter de celulosa, p. ej. metilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), por ejemplo una Methocel™ (disponible de Colorcon, Inglaterra) tal como Methocel™ A, Methocel™ E, Methocel™ F, Methocel™ K, Methocel™ J o Methocel™ HB o una Metolose™ tal como Metolose™ SM, Metolose™ SH o Metolose™ SE. De forma especialmente preferible, el polímero orgánico es una hidroxipropilmetilcelulosa, p. ej. de Methocel™ E de 5 cps a Methocel™ K15M de 15000 cps.

25 Incluso cantidades muy pequeñas del polímero orgánico sirven para conseguir un efecto beneficioso en las composiciones de la invención. Así, en las composiciones de la invención, el polímero orgánico puede estar presente convenientemente en de 0,05 a 35% en peso, preferiblemente de 0,1 a 20%, más preferiblemente de 0,5 a 15%, y lo más preferiblemente de 2 a 11% en peso (con relación al peso total de compuesto farmacológico, ácido o base, tensioactivo y polímero orgánico). El contenido y el grado de viscosidad del polímero orgánico afectan ambos al perfil de disolución para el compuesto farmacológico en las composiciones de la invención, tendiendo el incremento del contenido de polímero orgánico y/o el incremento de grado de viscosidad (p. ej. 15000 mPa.s en lugar de 5 mPa.s (siendo los valores de mPa.s en solución acuosa al 2% a 20°)) a decelerar la disolución del compuesto farmacológico). Según esto, la selección de la identidad y la cantidad del polímero orgánico dependerá generalmente del perfil de disolución que se desee. Por ejemplo, una composición que proporcione la liberación sostenida del fármaco comprenderá un polímero hidrosoluble que tendrá una viscosidad aparente de más de 1.000 mPa.s cuando se disuelva en solución acuosa al 2% a 20°C.

35 Así, las composiciones según la invención se pueden diseñar de tal modo que proporcionen un perfil de disolución del fármaco favorable particular. A modo de ejemplo, la disolución puede ser suficientemente rápida para asegurar la disponibilidad sustancialmente completa del compuesto farmacológico para la captación biológica (p. ej. desde la boca, la nariz, el estómago o la vagina) y sin embargo suficientemente lenta para proporcionar un perfil de captación plasmática más prolongado, p. ej. al evitar la reprecipitación del fármaco antes de que la composición alcance el estómago.

45 Como una realización preferida, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto farmacológico básico, un tensioactivo, un ácido fisiológicamente tolerable y opcionalmente un polímero orgánico, caracterizada por que a los 5, 15 y 45 minutos después de la adición de una cantidad de dicha composición que contiene 100 mg de dicho compuesto farmacológico a 600 ml de ácido clorhídrico 0,1 N a 37°C, de 7 a 25 (preferiblemente de 10 a 20, especialmente de 12 a 18) %, de 45 a 70 (preferiblemente de 50 a 65, especialmente de 54 a 63) % y al menos 96 (preferiblemente al menos 97, especialmente al menos 98) %, respectivamente, de dicho compuesto farmacológico está en solución en dicho ácido clorhídrico. Estas cifras se refieren a estudios de disolución *in vitro* efectuados según la monografía USP 23, <711> Dissolution, pp. 1791-1793.

5 Por ejemplo, al determinar los perfiles de disolución indicados anteriormente, la composición se pone sin un revestimiento o con un revestimiento rápidamente soluble (p. ej. una envuelta para cápsulas de gelatina) en HCl 0,1 N (u otro medio apropiado) y la mezcla se agita usando el método de USP con un álabo, aparato 2, a una velocidad de 50 o 100 rpm.

10 Si se desea, las composiciones de la invención pueden ser acuosas, pero en general preferiblemente estarán libres de agua, conteniendo, p. ej., hasta 3% en peso, preferiblemente menos de 1% en peso de agua, y lo más preferiblemente menos de 0,5% de agua, pero se pueden mezclar con agua inmediatamente antes de la administración o se pueden revestir y dispersar en un medio acuoso con lo que el revestimiento solamente se descompone después de la administración. Se considera que estas composiciones acuosas se encuentran dentro de la invención. Dependiendo de la selección de componentes, las composiciones de la invención pueden ser sólidas o semisólidas - p. ej. geloideas. Preferiblemente, las composiciones no fluyen libremente a temperatura ambiente (p. ej. 21°C), a diferencia de los materiales en partículas que fluyen libremente. Así, las composiciones a temperatura ambiente son preferiblemente sólidos o semisólidos.

15 En las composiciones de la invención, el compuesto farmacológico, el tensioactivo, el ácido y opcionalmente el polímero orgánico están mezclados íntimamente.

20 Así, la composición es en partículas, el ácido, el compuesto farmacológico, el tensioactivo y opcionalmente el polímero orgánico se mezclan entre sí dentro de las partículas (p. ej. al nivel molecular; esto se puede conseguir mediante la retirada de disolvente de una solución de estos componentes dando como resultado la formación de una dispersión sólida o semisólida). No se prefieren las mezclas granuladas en las que las partículas individuales no contienen los tres u opcionalmente los cuatro componentes, o tienen núcleos de uno o más componentes revestidos con otros componentes. Esta mezcla íntima es importante ya que los efectos de los componentes son favorables a nivel microscópico durante la disolución de las composiciones de la invención según se explica anteriormente en la presente.

30 Preferiblemente, todos los componentes se dispersan a fin de formar un sistema que sea químicamente y físicamente uniforme u homogéneo, o consista en una fase según se define en la termodinámica; esta dispersión se denominará una fase o sistema termoplástico posteriormente en la presente. Los componentes del sistema termoplástico están fácilmente disponibles para los organismos a los que se administren. Probablemente, esta ventaja se puede explicar por la facilidad con la que dicho sistema termoplástico puede formar soluciones líquidas cuando se pone en contacto con un líquido corporal tal como jugo gástrico. La facilidad de disolución se puede atribuir al menos en parte al hecho de que la energía requerida para la disolución de los componentes de un sistema termoplástico es menor que la requerida para la disolución de los componentes de una fase sólida cristalina o microcristalina.

40 El término "una dispersión sólida" usado anteriormente o posteriormente en la presente define un sistema en estado sólido (en oposición a un estado líquido o gaseoso) que comprende los componentes de las presentes composiciones, en donde un componente está dispersado más o menos uniformemente en los otros componentes (los componentes pueden incluir agentes de formulación farmacéuticamente aceptables adicionales, generalmente conocidos en la técnica, tales como plastificantes y conservantes). Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema sea químicamente y físicamente uniforme u homogéneo en todas partes o consista en una fase según se define en la termodinámica, esta dispersión sólida se denominará "una solución sólida". Las soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos debido a que habitualmente los componentes de las mismas están fácilmente biodisponibles para los organismos a los que se administran. Esta ventaja se puede explicar probablemente por la facilidad con la que dichas soluciones sólidas pueden formar soluciones líquidas cuando se ponen en contacto con un medio líquido tal como los jugos gastrointestinales. La facilidad de disolución se puede atribuir al menos en parte al hecho de que la energía requerida para la disolución de los componentes de una solución sólida es menor que la requerida para la disolución de componentes de una fase sólida cristalina o microcristalina.

50 El término "una dispersión sólida" también comprende dispersiones que sean menos homogéneas en conjunto que las soluciones sólidas. Estas dispersiones no son químicamente y físicamente uniformes en conjunto o comprenden más de una fase. Por ejemplo, el término "una dispersión sólida" también se refiere a un sistema que tiene dominios o regiones pequeñas en los que compuesto farmacológico amorfo, microcristalino o cristalino y/o tensioactivo amorfo, microcristalino o cristalino y/o ácido amorfo, microcristalino o cristalino u opcionalmente polímero amorfo, microcristalino o cristalino están dispersados más o menos uniformemente en otra fase que comprende una solución sólida que comprende un compuesto farmacológico, un tensioactivo, un ácido y opcionalmente un polímero. Dichos dominios son regiones dentro de la dispersión sólida marcadas distintivamente por alguna característica física, de tamaño pequeño, y distribuidas uniformemente y aleatoriamente a través de la dispersión sólida.

60 Las composiciones de la invención se pueden preparar al formar una mezcla íntima del compuesto farmacológico, el tensioactivo, el ácido y opcionalmente el polímero orgánico. Esto se puede efectuar lo más directamente al disolver estos componentes en un disolvente líquido para los mismos y posteriormente retirar el disolvente. Así, vista desde un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, comprendiendo dicho procedimiento: disolver un compuesto farmacológico, un tensioactivo, un ácido hidrosoluble

fisiológicamente tolerable y opcionalmente un polímero orgánico hidrosoluble fisiológicamente tolerable en un disolvente; retirar el disolvente de la solución resultante; opcionalmente formando el producto resultante en conformaciones deseadas; y opcionalmente revestir el producto resultante con un material de revestimiento fisiológicamente tolerable.

5 Alternativamente, cuando los componentes de la composición son termoestables, entonces la mezcla íntima de dichos componentes también se puede preparar al cofundirlos. Por lo tanto, la presente invención también proporciona un procedimiento para preparar la presente composición farmacéutica, comprendiendo dicho procedimiento cofundir un compuesto farmacológico, un tensioactivo, un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable y opcionalmente un
10 polímero orgánico hidrosoluble fisiológicamente tolerable; y opcionalmente formar el producto resultante en conformaciones deseadas; y opcionalmente revestir el producto resultante con un material de revestimiento fisiológicamente tolerable.

En particular, los procedimientos descritos anteriormente se pueden realizar al usar una de las siguientes tecnologías:

15 a) Secado por pulverización:

Los componentes de las presentes composiciones se pueden disolver en un disolvente adecuado y la solución así obtenida se puede secar por pulverización para obtener un polvo. El polvo se puede procesar adicionalmente, por ejemplo, en comprimidos, o se puede rellenar en cápsulas.

b) Liofilización:

20 Los componentes de las presentes composiciones se pueden disolver en un disolvente adecuado y la solución así obtenida se puede liofilizar a continuación a fin de obtener un polvo que se pueda procesar, por ejemplo, en comprimidos o se pueda rellenar en cápsulas. Alternativamente, la solución también se puede liofilizar directamente en un molde adecuado, comprendiendo dicho molde el blíster final.

c) Tecnologías de fluidos supercríticos (SCF):

25 Los componentes de las presentes composiciones se pueden disolver en un fluido compresible, en particular un fluido supercrítico (es decir cualquier sustancia por encima de su temperatura crítica y presión crítica, poseyendo dicho fluido supercrítico propiedades tanto gaseosas como líquidas) (en este caso, el SCF se considera un disolvente; por lo tanto, se hace referencia a RESS (expansión rápida de soluciones supercríticas) o PGSS (partículas procedentes de soluciones saturadas gaseosas)) seguido por retirada del SCF (p. ej. mediante descompresión) y obtener así un polvo que se pueda procesar adicionalmente, por ejemplo, en comprimidos o rellenar en cápsulas. La tecnología de fluidos supercríticos también se puede aplicar cuando el
30 SCF se considera un antidisolvente (por lo tanto, se hace referencia a GAS (antidisolvente gaseoso), SEDS (dispersión mejorada en solución mediante fluidos supercríticos), ASES (sistemas de extracción con disolvente en aerosol), SAS (antidisolvente supercrítico) o PCA (precipitación con antidisolvente comprimido). En este caso, los componentes de la composición se disuelven en un disolvente apropiado y el SCF se usa para mejorar la evaporación del disolvente obteniendo así un polvo, que se puede procesar adicionalmente según se describe anteriormente.

d) Revestimiento con portador:

40 Los componentes de las presentes composiciones se pueden disolver en un disolvente adecuado y la solución resultante se puede revestir, pulverizar, granular sobre un portador adecuado seguido por evaporación del disolvente. Portadores apropiados que se pueden usar dependen de la tecnología usada, por ejemplo se puede usar celulosa microcristalina cuando se prevea la nodulización y entonces el equipo apropiado es, por ejemplo, un equipo de lecho fluido, o se puede usar SiO₂ de pirólisis para la formación de granulados y esto se puede conseguir, por ejemplo, en un granulador de alta cizalladura o el portador puede ser un núcleo inerte, p. ej. una
45 cuenta de azúcar, sobre el que se puede pulverizar la solución de los componentes de la presente composición. La evaporación del disolvente se puede conseguir, por ejemplo, al secar a temperaturas elevadas y/o bajo vacío o al aplicar microondas.

e) Cofusión :

50 Cuando los componentes de la composición son termoestables, se pueden mezclar físicamente, fundir y mezclar de nuevo. A continuación, la mezcla fundida se puede conformar directamente en conformaciones deseadas (calandrado; moldeo por inyección), p. ej. la masa fundida se puede rellenar o inyectar directamente en el blíster final o se puede rellenar o inyectar en moldes deseados o se puede rellenar o inyectar directamente

5 en una cápsula, seguido por enfriamiento. La mezcla fundida también se puede dejar enfriar en primer lugar y a continuación procesarse adicionalmente, p. ej. al moler hasta polvo y comprimir en comprimidos o rellenar en cápsulas. La cofusión de los componentes de la presente composición se puede realizar simplemente al calentar la mezcla física o mediante extrusión de la masa fundida. En el último caso, los componentes se mezclan físicamente y se alimentan a una extrusora de platina caliente en la que la mezcla se calienta, se funde y se combina seguido por la conformación del producto extruido fundido resultante según se describe anteriormente, p. ej. mediante moldeo por inyección, o el producto extruido fundido se puede enfriar seguido por molienda en un polvo que se puede procesar adicionalmente en un comprimido o que se puede rellenar en una cápsula.

10 Alternativamente, la masa fundida también se puede granular (granulación en estado fundido; granuladora de alta cizalladura), pulverizar o revestir sobre un portador adecuado (por lo tanto, se hace referencia al punto d)). En el caso de la granulación en estado fundido, la fusión se puede realizar en una extrusora para masa fundida en la que el portador se añade durante el procedimiento de extrusión y el producto extruido resultante se puede conformar como se describe anteriormente. En caso de que el portador sea un excipiente apropiado que permita la esferonización, el producto extruido obtenido se puede esferonizar, por ejemplo al usar una esferonizadora.

f) Extrusión

20 Los componentes de la composición se pueden mezclar y alimentar a una extrusora, por ejemplo a través de una alimentadora de polvo seco, y el disolvente que contiene opcionalmente el tensioactivo se puede añadir a la extrusora, por ejemplo a través de una abertura de entrada. El disolvente se evapora mientras la mezcla está todavía en la extrusora. Después de la extrusión, el producto extruido se conforma (calandrado).

Alternativamente, una solución que contiene los componentes de la invención se puede alimentar a la extrusora, el disolvente se evapora mientras el producto todavía está en la extrusora y finalmente el producto extruido se conforma.

25 Alternativamente, una solución de los componentes de la composición se puede granular sobre un portador adecuado, p. ej. celulosa microcristalina, y el polvo humedecido se extruye. A continuación, el producto extruido resultante se esferoniza, por ejemplo, al usar una esferonizadora, después de lo cual los nódulos resultantes se secan para retirar el disolvente. Los nódulos se pueden rellenar directamente en cápsulas o se pueden procesar adicionalmente en comprimidos.

30 Preferiblemente, las presentes composiciones se preparan mediante extrusión según se describe bajo el punto f) anteriormente. Un experto es capaz de identificar las etapas y los parámetros de procesamiento adecuados para realizar la extrusión de una composición que comprende un disolvente, en donde el disolvente se evapora en la extrusora. Por lo tanto, se hace referencia, p. ej., al documento WO98/10752.

35 El disolvente usado en los procedimientos descritos anteriormente es preferiblemente un material fisiológicamente tolerable, adecuadamente un disolvente orgánico tal como un alcohol C₁₋₆ (p. ej. etanol), acetona, *N,N*-dimetilformamida, un éter lineal o cíclico (p. ej. éter dietílico, éter dimetílico o tetrahidrofurano), ciclohexano, dimetilsulfóxido o una mezcla de disolventes que también puede comprender agua. Para un ácido con un alto punto de fusión, se pueden usar convenientemente disolventes o mezclas de disolventes que tienen altos puntos de ebullición; sin embargo, generalmente, el punto de fusión del disolvente o el sistema de disolventes no será mayor de aproximadamente 100°C. Estos disolventes se pueden usar eficazmente en la producción de las composiciones de la invención y el nivel de disolvente residual será mínimo. El disolvente se puede retirar convenientemente mediante evaporación, p. ej. bajo presión reducida, y como esto puede dejar algún residuo de disolvente (p. ej. hasta 3% en peso), es particularmente deseable usar un disolvente tal como etanol (o una mezcla de etanol-agua) que es un excipiente farmacéutico permitido.

Según se describe anteriormente, también se pueden usar fluidos supercríticos. SCF adecuados son, por ejemplo, CO₂, N₂O, N₂, alcanos de cadena corta, tales como, por ejemplo, metano, etano.

50 Si el compuesto farmacológico es insoluble o escasamente soluble en el disolvente de elección, el procedimiento de la invención puede implicar la dispersión de micropartículas (p. ej. nanopartículas que tienen un tamaño de partícula de 1 a 100 nm) del compuesto farmacológico en el disolvente en lugar de la disolución completa del compuesto farmacológico. Si se hace esto, es deseable que las partículas de compuesto farmacológico sean tan pequeñas como sea posible. Nanopartículas de compuestos insolubles se pueden preparar, por ejemplo, mediante diversas técnicas de precipitación o al moler con cuentas inorgánicas fisiológicamente tolerables, p. ej. de zirconia (documento EP-0.499.299).

La retirada de disolvente puede ser esencialmente completa o puede ser incompleta, en el primer caso para producir un sólido o semisólido geloideo, y en el último caso para producir un fluido viscoso que, por ejemplo, se puede rellenar en cápsulas.

- 5 En general, la retirada de disolvente esencialmente completa se preferirá cuando el producto resultante se pueda conformar fácilmente. Como ya se indicó anteriormente, la conformación se puede efectuar al secar por pulverización la solución (para proporcionar el producto en forma de partículas), mediante la evaporación del disolvente de la solución dispuesta en moldes, al moldear (p. ej. moldeo por inyección), mediante extrusión y similares. Como ya se ha indicado, el producto se puede formar cuando esté caliente y se puede dejar solidificar durante el enfriamiento.
- 10 Asimismo, el producto conformado se puede producir en forma de película o lámina mediante evaporación o al verter una masa caliente sobre una placa y eliminar por evaporación el disolvente.

En una realización preferida, el producto se conforma al rellenar en (p. ej. mediante vertido o mediante extrusión o mediante inyección) envueltas de cápsula, p. ej. de gelatina.

- 15 Un procedimiento alternativo para preparar las composiciones de la invención es preparar la dispersión del compuesto farmacológico, el tensioactivo y el ácido que se describe anteriormente y mezclar el producto así obtenido físicamente con el polímero orgánico.

- 20 Un procedimiento alternativo adicional más para preparar las presentes composiciones es preparar una dispersión del compuesto farmacológico, el ácido y opcionalmente el polímero orgánico al disolverlos en un disolvente seguido por retirar el disolvente, y posteriormente mezclar el producto así obtenido con el tensioactivo opcionalmente a temperatura elevada.

- 25 Se identificará que para los procedimientos anteriores un experto en la técnica es capaz de identificar los parámetros más favorables y el equipo más apropiado. También sabe bien el experto en la técnica que el tamaño de partícula, la distribución del tamaño de partícula, la cristalinidad y la morfología de los polvos obtenidos según los procedimientos descritos anteriormente se pueden adaptar a requerimientos específicos al ajustar apropiadamente parámetros del procedimiento, tales como, por ejemplo, la temperatura, el tamaño y la conformación de las toberas, la adición de gas en caso de procedimientos de pulverización.
- 30

Las composiciones de la presente invención se pueden formular en una forma de dosificación adecuada.

- 35 Así, la presente invención también proporciona formas de dosificación farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición como la descrita anteriormente en la presente.

- Por ejemplo, si el fármaco se ha de aportar en una cápsula estándar (p. ej. con una capacidad de 900 mg para un sistema termoplástico vítreo según se describe en la presente invención, y la dosis de fármaco deseada es 100 mg/cápsula) entonces las cantidades y las naturalezas de los otros componentes de la composición se pueden seleccionar para dar el perfil de disolución de fármaco deseado - en general puede ser necesaria solo una pequeña cantidad de polímero orgánico, p. ej. de 20 a 50 mg, y el resto puede estar constituido por ácido y tensioactivo, fijándose la relación de ácido a tensioactivo según el perfil de disolución requerido, p. ej. con de 200 a 400 mg de tensioactivo y de 450 a 650 mg de ácido.
- 40

- 45 Además del compuesto farmacológico, el polímero orgánico, el ácido y el tensioactivo, las composiciones de la invención pueden contener otros excipientes farmacéuticos convencionales, p. ej. saborizantes, agentes colorantes, antioxidantes, agentes voluminizadores, deslizantes, lubricantes, grasas, ceras, agentes de revestimiento, dispersantes, fluidos de suspensión (p. ej. cuando la composición está revestida con un revestimiento resistente a los jugos gástricos y dispersada como partículas en un fluido de suspensión tal como agua o un jarabe). Preferiblemente, estos componentes, cuando están en mezcla íntima con el compuesto farmacológico, constituirán solo una pequeña proporción de la composición, p. ej. de 0,01 a 10% en peso (con relación al peso total de ácido, tensioactivo, compuesto farmacológico y opcionalmente el polímero orgánico). Sin embargo, cuando la composición de la invención esté encapsulada o dispuesta en un portador (p. ej. un fluido o una matriz sólida o semisólida), los componentes adicionales no mezclados íntimamente con el compuesto farmacológico (p. ej. materiales de revestimiento o encapsulantes, medios de dispersión), por supuesto, pueden constituir una pequeña o gran proporción, p. ej. de 5 a 95% en peso, de la composición global.
- 50
- 55

- El producto puede ser higroscópico, y así puede ser "pegajoso" al tacto debido a su absorción de humedad procedente de la piel. Según esto, se prefiere particularmente que el producto esté provisto de un revestimiento protector para evitar la captación de humedad durante el manejo. Estos revestimientos, por ejemplo, pueden tomar la forma de envueltas de cápsula (como las descritas anteriormente), revestimientos de comprimidos, revestimientos de película o trama protectora y envueltas retirables a prueba de humedad. Los revestimientos de comprimidos se pueden aplicar de modo convencional y pueden ser tales que se disuelvan en la boca o el estómago (p. ej. revestimientos de azúcar o azúcar/cera de abeja), o alternativamente pueden ser polímeros resistentes a los jugos gástricos (tales como los revestimientos resistentes a los jugos gástricos Eudragit™ producidos por Röhm GmbH) cuando se desee que la captación de fármaco se produzca en los intestinos. Las películas o tramas protectoras se pueden usar, por ejemplo,
- 60
- 65

cuando el producto se vaya a aplica tópicamente, p. ej. para la captación a través de la piel o la uña de un dedo del pie o la mano. En este caso, un bloque de la composición se dispondrá generalmente entre una capa protectora superior adhesiva y una capa retirable inferior. Un ejemplo de una forma de aplicación tópica para la aplicación sobre las uñas y el tejido circundante, p. ej. para el tratamiento de una infección fúngica, se muestra en el documento US-A-5181914.

Las presentes composiciones también pueden comprender lubricantes adecuados tales como por ejemplo estearilfumarato sódico, para evitar la adherencia.

Cuando el producto se produzca en forma de partículas, p. ej. mediante secado por pulverización, las partículas se pueden cargar en dispositivos de administración estancos al agua (p. ej. dispositivos de pulverización o dispositivos de dosificación de polvo tales como inhaladores) para la administración oral, nasal o tópica del material en partículas. Alternativamente, los materiales en partículas se pueden cargar en cápsulas o mezclar con agentes voluminizadores tales como lactosa, almidón, celulosa microcristalina y sus mezclas, y comprimir para formar comprimidos. En cualquier caso, las partículas se pueden proveer adicionalmente de uno o más revestimientos, p. ej. para proporcionar formas de administración de liberación retardada o prolongada.

Sin embargo, generalmente, se preferirá conformar el producto en dosis individuales y proveerlas de un revestimiento protector, p. ej. para producir una unidad de dosificación individual de cápsula, comprimido revestido o bloque cubierto con película.

Las composiciones según la invención pueden estar en cualquier forma conveniente para la administración tópica o la administración en una cavidad corporal con evacuación externa (p. ej. la nariz, los pulmones, la boca, el oído, el estómago, el recto o la vagina). Formas de administración típicas incluyen parches, comprimidos, comprimidos bucales, pastillas para chupar, tapones para los oídos, tapones para la nariz, comprimidos revestidos, cápsulas, supositorios, goma de mascar, geles, polvos, gránulos, jarabes y dispersiones, aunque se prefieren los parches y los polvos y más especialmente las cápsulas y los comprimidos revestidos. La dosificación de fármaco dependerá del compuesto farmacológico así como de la afección que se esté tratando y de la especie y el tamaño del sujeto que se esté tratando.

Además, esta invención comprende una composición farmacéutica o una forma de dosificación farmacéutica según se describe anteriormente en la presente para el uso en un método de profilaxis, terapia o diagnóstico del cuerpo de un ser humano o un animal no humano.

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para el uso en la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica para la administración oral a un mamífero que necesite tratamiento, caracterizada por que dicha forma de dosificación se puede administrar en cualquier momento del día independientemente del alimento tomado por dicho mamífero.

O, en otras palabras, la presente invención también trata del uso de una composición farmacéutica como la descrita anteriormente en la presente para la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica para la administración oral a un mamífero que necesite tratamiento, caracterizado por que dicha forma de dosificación se puede administrar en cualquier momento del día independientemente del alimento tomado por dicho mamífero.

También se describe un método de profilaxis, terapia o diagnóstico del cuerpo de un ser humano o un animal no humano que comprende administrar a dicho cuerpo una dosis terapéuticamente o diagnósticamente eficaz de una composición farmacéutica según la presente invención.

Esta invención también se refiere a un envase farmacéutico adecuado para venta comercial que comprende un recipiente, una forma de dosificación oral según una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, y asociado a dicho envase un texto escrito no limitado a si la forma de dosificación se puede administrar con o sin alimento.

La invención se describirá ahora adicionalmente con referencia a los siguientes Ejemplos.

Ejemplo de Referencia 1

Se prepararon las siguientes composiciones:

Composición de referencia 1

Cisaprida	114 mg
Ácido tartárico	35,6 mg
Lutrol™ F68	457 mg

Composición de referencia 2

Cisaprida	114 mg
Ácido tartárico	10 g
Lutrol™ F68	457 mg

Preparación de la composición de referencia 1

5 Se disolvieron 114 mg de cisaprida y 457 de Lutrol™ F68 en 1,14 g de acetona. Se disolvieron 35,6 mg de ácido tartárico en 1,90 ml de EtOH y esta solución se añadió a la solución de acetona. La mezcla resultante se evaporó bajo vacío (evaporador giratorio) a una temperatura de 85°C. El residuo se trituroó y se secó adicionalmente bajo vacío a 80°C, seguido por trituración.

Preparación de la composición de referencia 2

La composición de referencia 2 se preparó análogamente a la composición de referencia 1, excepto que los 10 g de ácido tartárico se disolvían en 53,3 ml de EtOH.

10 Los perfiles de disolución in vitro de las composiciones de referencia 1 y 2 se determinaron al poner la cantidad de composición de referencia 1 o 2 que contenía 5,7 mg de cisaprida en 10 ml de tampón USP pH 6,8 (el tampón USP pH 6,8 se preparó al introducir 6,805 g de KH₂PO₄, 109,5 ml de una solución de NaOH 0,2 N y 700 ml de agua destilada en un vaso de precipitados de 1 litro. Después de la disolución completa mientras se agitaba, la mezcla resultante se llevó hasta un volumen de 1 litro con agua destilada en un recipiente apropiado) a 37°C y al medir el porcentaje de cisaprida disuelta en función del tiempo (la agitación se efectuó mediante un agitador magnético y la concentración de cisaprida disuelta se midió mediante absorción UV).

Los resultados se indican en la Tabla 7.

20 **Tabla 7**

Tiempo	Porcentaje de cisaprida en solución	
	Composición Ref. 1	Composición Ref. 2
0	0	0
5	1,68	98,15
30	1,51	98,33
60	1,47	98,15
120	1,45	98,24

25 La composición de referencia 2 muestra claramente una disolución in vitro mucho más rápida en comparación con la composición de referencia 1. Así, incorporar una cantidad significativa de ácido en la composición da como resultado una mejora de la solubilidad y de ahí que el compuesto farmacológico se haga mucho más fácilmente biodisponible.

Ejemplo de Referencia 2

Se prepararon cápsulas de gelatina que contenían la siguiente composición :

Composición de referencia 3

R103757*	100 mg
Monohidrato de ácido cítrico	500 mg
Cremophor RH 40	250 mg
Methocel™ E 5	50 mg

30 * R103757 corresponde a (-)-[2S-[2α,4α(S*)]]-4-[4-[4-[4-[[2-(4-clorofenil)-2-[[[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]metil]-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperacini]fenil]-2,4-dihidro-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona

35 La composición anterior se preparó al disolver 500 mg de R103757, 2,5 g de monohidrato de ácido cítrico, 250 mg de Methocel™ E5 y 1,250 mg de Cremophor RH 40 en 2,5 ml de EtOH. Después de la disolución completa, la solución se vertió en una placa de teflón que a continuación se puso en un horno de secado durante 2 horas a 80°C bajo vacío.

El residuo resultante se rascó y la cantidad correspondiente a 100 mg de R103757 se rellenó en cápsulas de gelatina (tamaño nº 0).

5 El perfil de disolución in vitro de la composición de referencia 3 se determinó al poner una cápsula que contenía la composición de referencia 3 en 600 ml de HCl 0,1 N agitado a 37°C y observar (absorción UV) el porcentaje de compuesto farmacológico disuelto en los tiempos 0, 5, 15, 30, 45 y 60 minutos (la agitación se efectuó usando el método de USP con álabe, aparato 2, 100 rpm).

10 Los resultados se indican en la Tabla 8.

Tiempo	Composición de referencia 3	
	Porcentaje de R103757 en solución	
	Muestra 1	Muestra 2
0	0	0
5	14,94	14,34
15	62,70	59,10
30	94,32	93,12
45	101,64	102,06
60	102,84	103,14

Ejemplo de Referencia 3

Se prepararon cápsulas de gelatina que contenían la siguiente composición :

15	<i>Composición de referencia 4</i>	
	R112625*	100 mg
	Monohidrato de ácido cítrico	325 mg
	Lauret 23	325 mg
	Methocel™ E 5	25 mg

* R112625 corresponde a (+)-(trans)-4-[1-[3,5-bis(trifluorometil)benzoil]-2-(fenilmetil)-4-piperidinil]-N-(2,6-dimetilfenil)-1-piperacinoacetamida

20 La composición anterior se preparó al disolver 1 g de R112625, 3,25 g de monohidrato de ácido cítrico y 250 mg de Methocel™ E5 en 6 ml de EtOH a 70°C. Adición de 3,25 g de lauret 23 a dicha solución mientras se agita adicionalmente. Después de la disolución completa, la solución se vertió sobre una placa de teflón que a continuación se puso en un horno de secado durante 2 horas a 80°C bajo vacío. El residuo resultante se rascó y la cantidad correspondiente a 100 mg de R112625 se rellenó en cápsulas de gelatina (tamaño nº 0).

25 El perfil de disolución in vitro de la composición de referencia 4 se determinó según el procedimiento descrito para la composición de referencia 3.

30 Los resultados se indican en la Tabla 9.

Tiempo	Composición de referencia 4
	Porcentaje de R112625 en solución
	Muestra 1
0	0
5	10,98
15	51,87
30	80,82
45	97,08
60	101,91

Ejemplo de Referencia 4

Prueba de estabilidad

Se prepararon cápsulas de gelatina que contenían la siguiente composición:

5	<i>Composición 5</i>	
	R112625	100 mg
	Monohidrato de ácido cítrico	325 mg
	Cremophor RH40	325 mg
	Methocel™ E 5	25 mg

La composición se preparó análogamente según el procedimiento descrito en el Ejemplo 3.

10 Cápsulas que contenían la composición 5 se almacenaron durante 1 mes a temperatura ambiente. Las medidas de disolución se realizaron según el método descrito anteriormente para la composición 3.

Los resultados se indican en la Tabla 10.

Tabla 10

Tiempo	Prueba en el tiempo 0	<u>Composición de referencia 5</u>	
		<u>Porcentaje de R112625 en solución</u>	
		Prueba después de 1 mes a temperatura ambiente	
0	0	0	
5	9,26	9,75	
15	43,74	44,16	
30	78,13	80,22	
45	92,64	99,09	
60	101,64	102,39	

15 Los resultados anteriores apoyan la estabilidad de las composiciones.

Ejemplo 5

Formulaciones de liberación inmediata-liberación prolongada

Se prepararon las siguientes composiciones según la presente invención:

20	<i>Composición 6</i>	
	R165335*	50 mg
	Monohidrato de ácido cítrico	500 mg
	Cremophor RH 40	250 mg
	<i>Composición 7</i>	
	R165335*	50 mg
	Monohidrato de ácido cítrico	500 mg
	Cremophor RH 40	250 mg
	Polyox™ WSR 303	30 mg
	<i>Composición 8</i>	
	R165335*	50 mg
	Monohidrato de ácido cítrico	500 mg
	Cremophor RH 40	250 mg
	Polyox™ WSR 303	50 mg

*R165335 corresponde a 4-[[6-amino-5-bromo-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzotrilo.

La Composición 6 se preparó al disolver 5000 mg de R165335 en 150 ml de acetona a 60°C seguido por añadir 50 g de monohidrato de ácido cítrico mientras se agita hasta disolución completa. Por consiguiente, se añadieron a la solución 25 g de Cremophor RH 40. Después de la disolución completa, la solución se vertió sobre placas de teflón que a continuación se pusieron en un horno de secado durante 2 horas a 80°C bajo vacío. El residuo resultante se rascó. Las composiciones 7 y 8 se prepararon partiendo de la composición 6 al mezclar la cantidad apropiada de Polyox™ WSR 303 con la cantidad correspondiente de composición 6.

El perfil de disolución in vitro de las composiciones 6, 7 y 8 se determinó al poner la cantidad de composiciones 6, 7 u 8 que contiene 50 mg de R165335 en una cesta en 900 ml de HCl 0,01 N agitado que contiene 2,5% de laurilsulfato sódico a 37°C y observar (absorción UV) el porcentaje de compuesto farmacológico disuelto en los tiempos 0, 5, 15, 30, 45, 60 hasta 360 minutos (la agitación se efectuó usando el método de USP con cesta, aparato 1, 100 rpm).

Los resultados se indican en la Tabla 11.

Tabla 11

Tiempo	Composición 5		
	Porcentaje de R165335 en solución		
	Composición 6	Composición 7	Composición 8
0	0	0	0
5	22,86	8,42	4,12
15	65,88	20,03	7,45
30	95,82	35,96	12,17
45	100,18	47,89	16,67
60	100,70	58,24	24,07
75		69,65	29,52
90		78,24	35,25
105		84,73	40,61
120		90,35	47,00
150		101,01	56,28
180		101,90	65,30
240			79,29
300			93,45
360			100,70

A partir de los resultados reunidos en la Tabla 11, se puede concluir que la velocidad de disolución de las composiciones de la invención se puede prologar al añadir un polímero orgánico a las composiciones.

La composición 6 también se sometió a una prueba de estabilidad. La composición se almacenó durante 8 meses a temperatura ambiente y a continuación el porcentaje de R165335 en la composición se determinó mediante cromatografía de líquidos de alta resolución. Después del período de almacenamiento de 8 meses, la composición todavía contenía 98,5% de R165335, apoyando la estabilidad del compuesto farmacológico en la composición.

Ejemplo 6

Estudio in vivo

Se prepararon las siguientes composiciones

<i>Composición 9</i>	
R165335	125 mg
Monohidrato de ácido cítrico	492 mg
Cremophor RH 40	242 mg

Methocel™ E5 42 mg

Composición 10

R278474* 50 mg

Monohidrato de ácido cítrico 500 mg

VitE TPGS 250 mg

Methocel™ E5 25 mg

R278474* corresponde a 4-[[4-[[4-(2-cianoetil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzocitrilo.

5 La composición 9 se preparó al disolver 500 mg de R165335 en 5 ml de tetrahidrofurano a temperatura de ebullición (solución A). Se disolvieron 1966,6 mg de monohidrato de ácido cítrico, 966 mg de Cremophor RH 40 y 166,66 mg de Methocel™ E5 en 4 ml de EtOH a 80°C (solución B). La solución A se añadió a la solución B mientras se agitaba. La solución así obtenida se vertió sobre una placa de teflón que a continuación se puso en un horno de secado durante 10 2 horas a 80°C bajo vacío. El residuo resultante se rascó y se rellenó en cápsulas de gelatina (tamaño nº 0) para el uso en el estudio in vivo.

15 La composición 10 se preparó al disolver 300 mg de R278474, 3 g de monohidrato de ácido cítrico y 150 mg de Methocel™ E5 en 5 ml de EtOH a 70°C. La solución se evaporó a 85°C bajo vacío durante 1 hora. Se mezclaron 3 g del residuo así obtenido con 1,304 g de VitE TPGS a 80°C.

20 Se administró oralmente R165335 a perros beagle macho como una cápsula que contiene la composición 9 y como una solución en PEG-400 (10 mg de R165335/ml de PEG 400) a una dosis de 10 mg/kg. Cada formulación se probó en 2 perros. Los niveles plasmáticos de R165335 se midieron (HPLC) durante 32 horas después de la administración oral. Los resultados se indican en la Tabla 12.

25 Se administró oralmente R278474 a perros beagle macho como una cápsula que contiene la composición 10 y como una solución en PEG-400 (40 mg de R278474/ml de PEG 400) a una dosis de 5 mg/kg. Cada formulación se probó en 2 perros. Los niveles plasmáticos de R278474 se midieron (LC-MS) durante 72 horas después de la administración oral. Los resultados se indican en la Tabla 13. La Tabla 14 presenta los valores medios para C_{máx}, T_{máx} y AUC_{0-72h} para el estudio de la solución de PEG-400 y el estudio de la composición 10.

Tabla 12

Formulación	Día	Tiempo	Niveles plasmáticos (ng/ml) de R165335		
			Perro 1	Perro 2	
Solución en PEG-400	0	0 h	NC	NC	
		0,5 h	160	93,9	
		1 h	251	183	
		2 h	420	301	
		4 h	498	351	
		8 h	283	384	
		1	24 h	105	167
			32 h	92,2	120
	Cápsula con la composición 9	0	0 h	NC	NC
			0,5 h	53,3	NC
1 h			898	97,2	
2 h			2930	1011	
4 h			1868	548	
8 h			873	243	
1			24 h	301	113
			32 h	227	82,5

30 NC = No cuantificable

Tabla 13

Formulación	Día	Tiempo	Niveles plasmáticos (ng/ml) de R278474		
			Perro 1	Perro 2	
Solución en PEG-400	0	0 h	0	0	
		0,5 h	1,8	203	
		1 h	8,4	404	
		2 h	35,8	520	
		4 h	115	460	
		6 h	162	367	
		8 h	148	365	
		1	24 h	74,0	187
	32 h		38,4	147	
	2	48 h	31,9	94,6	
3		72 h	19,3	70,1	
Cápsula con la composición 10	0	0 h	0	0	
		0,5 h	NC	80,2	
		1 h	13	694	
		2 h	260	1178	
		4 h	899	1040	
		6 h	1056	1052	
		8 h	1111	850	
		1	24 h	427	497
			32 h	316	490
	2	48 h	236	232	
		3	72 h	181	226

NC = No cuantificable

5 **Tabla 14**

Valores medios	Solución en PEG-400	Composición 10
C _{máx} (ng/ml)	341	1144,50
T _{máx} (h)	4	5
AUC _{0-72 h} (ng.h/ml)	8359	31008

Los resultados anteriores demuestran claramente el excelente comportamiento de la composición 10 en comparación con la solución en PEG 400. La composición 10 tiene claramente un perfil farmacocinético mejorado en comparación con la solución en PEG 400.

10 **Ejemplo 7**

Efecto del tensioactivo sobre la solubilidad y sobre la estabilidad de la condición sobresaturada.

15 Se prepararon soluciones acuosas de 2,5% (p/v) de hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD) [1], 2,5% (p/v) de Vit E TPGS [2], 2,5% (p/v) de Cremophor RH 40 [3], 2,5% (p/v) de laurilsulfato sódico [4] o 2,5% (p/v) de PEG 4000 [5] en HCl 0,01 N a 37°C.

20 A 10 ml de estas soluciones, con agitación, se añadió gota a gota una solución concentrada de R278474 o R165335 en *N,N*-dimetilformamida (100 mg/ml) hasta que se observaba la precipitación del compuesto farmacológico. Después de 5, 30, 60 y 120 minutos, se determinó la concentración de R278474 o R165335 disueltos expresada en % en mg (es decir, el número de mg disueltos en 100 ml). Los resultados se indican en la Tabla 15.

Tabla 15

	Tiempo (minutos)	HCl 0,01 N	[1]	[2]	[3]	[4]	[5]
concentración		mg%	mg%	mg%	mg%	mg%	mg%
R278474	5	18,02	27,68	91,75			23,60
	30	16,30	24,80	83,50			21,60
	60	15,90	24,40	76,25			20,60
	120	15,95	24,10	75,25			20,10
R165335	5	NM*	0,04		54,20	35,09	0,02
	30	NM	0,12		24,88	37,85	0,04
	60	NM	0,17		20,06	38,80	0,07
	120	NM	0,07		18,44	38,35	0,04

* NM indica no medible

- 5 Los resultados indicados en la Tabla 15 demuestran claramente el efecto solubilizante superior (que crea una condición de sobresaturación) del tensioactivo en comparación con el de una ciclodextrina, tal como HP β CD, o un codisolvente, tal como PEG 4000. Los resultados también indican que los tensioactivos son capaces de mantener la condición sobresaturada durante algún tiempo.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica semisólida o sólida que comprende un compuesto farmacológico básico, vitamina E TPGS y un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable, caracterizada por que la relación de ácido:compuesto farmacológico es al menos 1:1 en peso; en donde el compuesto farmacológico básico es 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitrilo, 4-[[2-[(cianofenil)amino]-4-pirimidinil]amino]-3,5-dimetilbenzonitrilo, 4-[[4-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitrilo, 4-[[6-amino-5-bromo-2-[(4-cianofenil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-3,5-dimetilbenzonitrilo; uno de sus *N*-óxidos, una de sus sales por adición, una de sus aminas cuaternarias o una de sus formas estereoquímicamente isómeras.
2. Una composición según la reivindicación 1, en la que el compuesto farmacológico básico, la vitamina E TPGS y el ácido están mezclados íntimamente.
3. Una composición según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que el estado físico de dicha composición es una dispersión sólida.
4. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el ácido se selecciona de ácido cítrico, fumárico, tartárico, maleico, málico, succínico, oxálico, malónico, benzoico, mandélico y ascórbico.
5. Una composición según la reivindicación 4, en la que el ácido es ácido cítrico.
6. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además un polímero orgánico.
7. Una composición según 6, en la que el polímero se selecciona de
- alquilcelulosas tales como metilcelulosa,
 - hidroxialquilcelulosas tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxibutilcelulosa,
 - hidroxialquilalquilcelulosas tales como hidroxietilmetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa,
 - carboxialquilcelulosas tales como carboximetilcelulosa,
 - sales de metales alcalinos de carboxialquilcelulosas tales como carboximetilcelulosa sódica,
 - carboxialquilalquilcelulosas tales como carboximetilcelulosa,
 - ésteres de carboxialquilcelulosa,
 - almidones,
 - pectinas tales como carboximetilamilopectina sódica,
 - derivados de quitina tales como quitosano,
 - heparina y heparinoides,
 - polisacáridos tales como ácido algínico, sus sales de metales alcalinos y amonio, carrageninas, galactomananos, tragacanto, agar-agar, goma arábiga, goma guar y goma de xantano,
 - poli(ácidos acrílicos) y sus sales,
 - poli(ácidos metacrílicos) y sus sales, copolímeros de metacrilato,
 - poli(alcohol vinílico),
 - polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo,

- poli(óxidos de alquileo) tales como poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, p. ej. poloxámeros y poloxaminas.

- 5 8. Una composición según la reivindicación 6 o 7, en la que el polímero tiene una viscosidad aparente de 1 - 100 mPa.s cuando se disuelve en una solución acuosa al 2% a 20°C.
9. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en la que el polímero es hidroxipropilmetilcelulosa.
- 10 10. Una composición según la reivindicación 6 o 7, que proporciona liberación sostenida del fármaco, caracterizada por que comprende un polímero hidrosoluble que tiene una viscosidad aparente de más de 1.000 mPa.s cuando se disuelve en una solución acuosa al 2% a 20°C.
- 15 11. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la vitamina E TPGS está presente en una concentración de 1 a 70% en peso con relación al peso total de vitamina E TPGS, ácido y fármaco.
12. Una composición según la reivindicación 11, en la que la vitamina E TPGS está presente en una concentración de 5 a 55% en peso con relación al peso total de vitamina E TPGS, ácido y fármaco.
- 20 13. Una composición según la reivindicación 12, en la que la vitamina E TPGS está presente en una concentración de 10 a 50% en peso con relación al peso total de vitamina E TPGS, ácido y fármaco.
14. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la relación en peso de vitamina E TPGS a fármaco está en el intervalo de 100:1 a 1:5.
- 25 15. Una composición según la reivindicación 14, en la que la relación en peso de vitamina E TPGS a fármaco está en el intervalo de 50:1 a 1:2.
16. Una composición según la reivindicación 15, en la que la relación en peso de vitamina E TPGS a fármaco está en el intervalo de 10:1 a 1:1.
- 30 17. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica según se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
- 35 18. La forma de dosificación según la reivindicación 17, adaptada para la administración tópica o la administración a una cavidad corporal con evacuación externa tal como la nariz, los pulmones, la boca, el oído, el estómago, el recto y la vagina.
19. La forma de dosificación según la reivindicación 17, en la que dicha composición se rellena en una capsula estándar, o alternativamente se mezcla con agentes voluminizadores y se comprime en comprimidos.
- 40 20. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para el uso en la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica para la administración oral a un mamífero que necesite tratamiento, caracterizada por que dicha forma de dosificación se puede administrar en cualquier momento del día independientemente del alimento tomado por dicho mamífero.
- 45 21. Un envase farmacéutico adecuado para la venta comercial que comprende un recipiente, una forma de dosificación oral según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, y asociado con dicho envase un texto escrito no limitado a si la forma de dosificación se puede administrar con o sin alimento.
- 50 22. Un procedimiento para preparar una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, comprendiendo dicho procedimiento: disolver el compuesto farmacológico básico, vitamina E TPGS, un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable y opcionalmente un polímero orgánico hidrosoluble fisiológicamente tolerable en un disolvente; retirar el disolvente de la solución resultante; opcionalmente formar el producto resultante en conformaciones deseadas; y opcionalmente revestir el producto resultante con un material de revestimiento fisiológicamente tolerable.
- 55 23. Un procedimiento según la reivindicación 22, en el que el disolvente se retira mediante secado por pulverización.
- 60 24. Un procedimiento para preparar una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, comprendiendo dicho procedimiento cofundir el compuesto farmacológico básico, vitamina E TPGS, un ácido hidrosoluble fisiológicamente tolerable y opcionalmente un polímero orgánico hidrosoluble fisiológicamente tolerable; y opcionalmente formar el producto resultante en conformaciones deseadas; y opcionalmente revestir el producto resultante con un material de revestimiento fisiológicamente tolerable.
- 65 25. Un procedimiento según la reivindicación 24, en el que la cofusión se realiza mediante extrusión en estado fundido.