



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 287 971**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 47/38** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **98305960 .1**

86 Fecha de presentación : **27.07.1998**

87 Número de publicación de la solicitud: **0901786**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **17.03.1999**

54

Título: **Dispersiones farmacéuticas sólidas con biodisponibilidad incrementada.**

30

Prioridad: **11.08.1997 US 55221 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.12.2007**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.12.2007**

73

Titular/es: **Pfizer Products Inc.**  
**Eastern Point Road**  
**Groton, Connecticut 06340-5146, US**

72

Inventor/es: **Curatolo, William John;**  
**Herbig, Scott Max y**  
**Nightingale, James Alan Schriver**

74

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 287 971 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

Dispersiones farmacéuticas sólidas con biodisponibilidad incrementada.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a composiciones de fármacos que tienen concentración incrementada en agua, a procesos para preparar tales composiciones, y a métodos de utilización de dichas composiciones. En particular, la misma se refiere a composiciones que comprenden una dispersión secada por pulverización de un fármaco moderadamente soluble en acetato-succinato de hidroxipropilmetil-celulosa.

**Antecedentes de la invención**

Es sabido en las técnicas farmacéuticas que los fármacos de solubilidad baja exhiben a menudo biodisponibilidad deficiente o absorción irregular, viéndose afectado el grado de irregularidad por factores tales como nivel de dosis, estado de alimentación del paciente, y forma del fármaco.

Las dispersiones sólidas de un fármaco en una matriz pueden prepararse por formación de una solución o masa fundida homogénea del fármaco y material matriz seguida por solidificación de la mezcla por enfriamiento o eliminación del disolvente. Tales dispersiones se conocen desde hace más de dos décadas. Dichas dispersiones sólidas de fármacos cristalinos exhiben a menudo una biodisponibilidad incrementada cuando se administran por vía oral con relación a las composiciones orales que comprenden fármaco cristalino no dispersado.

En general, se sabe que el uso de polímeros solubles en agua como el material matriz produce generalmente resultados satisfactorios. Ejemplos de polímeros solubles en agua que se han empleado incluyen polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropil-metil-celulosa (HPMC), hidroxipropil-celulosa (HPC), metil-celulosa (MC), copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno (PEOIPPO), y polietilenglicol (PEG). En una revisión de 1986 de dispersiones amorfas sólidas, véase Ford, J.L., Pharm. Acta. Helv., 61: 3 (1986), se establecen criterios para seleccionar una matriz adecuada, denominada en dicho documento un "portador". El primer y más importante criterio enumerado en dicho documento es que el portador "debe ser libremente soluble en agua con propiedades intrínsecas de disolución rápida". Como resultado de esta opinión, que se mantiene en la actualidad de modo generalizado, la mayoría de los informes de dispersiones amorfas sólidas de fármacos en polímeros utilizan polímeros que se disuelven rápidamente en agua o fluido gástrico tales como PVP, PEG, u otros polímeros solubles en agua.

Se han producido un número relativamente pequeño de informes acerca de la utilización de polímeros insolubles en agua como el material matriz para dispersiones amorfas sólidas, aunque en algunos casos tales polímeros son solubles en base acuosa. El foco evidente de la mayoría de estos informes reside en la consecución de una liberación sostenida del fármaco, en oposición al aumento de biodisponibilidad. Por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica (NaCMC) y acetato-succinato de hidroxipropilmetil-celulosa (HPMCAS), polímeros que son ambos insolubles en agua o en el fluido gástrico pero solubles en base acuosa, tales como soluciones que contienen base suficiente para alcanzar un pH de 6,5 o mayor después de la disolución de HPMCAS, se han utilizado en un intento de encapsular y formar simultáneamente una dispersión de fármaco por un proceso de secado por pulverización. Véase Wan *et al.*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 18:9, 997-1011 (1992). Los autores intentaron formar una dispersión de teofilina en HPMCAS por dispersión de cristales de teofilina y partículas de HPMCAS en agua. Ni el fármaco ni el HPMCAS se disolvían apreciablemente en el agua. La suspensión espesa resultante se secó por pulverización y dio como resultado un producto (p. 1009, línea 11) constituido por teofilina semejante a agujas largas delgadas con partículas de HPMCAS dispersadas. Los autores llegaron a la conclusión (p. 1010, línea 5) de que, entre los polímeros estudiados, únicamente HPMCAS resultaba inadecuado para su proceso. Los autores indican que la intención del proceso era retardar más bien que aumentar la tasa de liberación del fármaco. De hecho, para todos los polímeros descritos, los ensayos *in vitro* exhibían concentraciones de fármaco que eran las mismas o menores que la obtenida con el fármaco solo.

Miyajima *et al.*, patente U.S. No. 4.983.593, describen, entre otras cosas, la formulación de HPMCAS con un fármaco designado como NZ-105. La patente describía que se forma "una composición que tiene una biodisponibilidad notablemente mejorada y fácilmente preparada en tabletas, cápsulas, gránulos, polvos, y análogos...". La patente expone que las formulaciones pueden prepararse por disolución de NZ-105 y HPMCAS en un disolvente orgánico y eliminación del disolvente por medio de secado a vacío, secado por pulverización, liofilización, o análogos, o por recubrimiento de una carga tal como una sal inorgánica (v.g., hidrogenofosfato de calcio) o un azúcar (v.g., lactosa, sacarosa, etcétera) y análogos por medio de un método de granulación en lecho fluidizado, un método de recubrimiento por centrifugación, o un método de recubrimiento en bandeja para producir gránulos. La patente describe que pueden prepararse también gránulos por adición de un disolvente a una carga y amasado de la mixtura seguido por secado. Todos los ejemplos en la patente se describen la formación de una dispersión de HPMCAS y NZ-105 por (1) o bien granulación en lecho fluidizado por recubrimiento de partículas de hidrogenofosfato de calcio o cristales de lactosa para formar partículas grandes de hasta 1400  $\mu\text{m}$  de diámetro o (2) secado a vacío con lactosa para formar una torta sólida que se pulveriza luego para formar un material pulverulento.

Nakamichi *et al.*, patente U.S. No. 5.456.923 describen, entre otras cosas, un proceso para producir dispersiones sólidas por paso de una mixtura de un fármaco y un vehículo polímero a través de un extrusor de composición de tornillos gemelos. Se menciona HPMCAS como un polímero de entre un grupo de polímeros adecuados que pueden

utilizarse. La patente U.S. No. 5.456.923, concedida a Shogo *et al.*, describe un método de extrusión para fabricar dispersiones sólidas. Se incluye HPMCAS en una lista de materiales polímeros, con inclusión de materiales tales como almidón o gelatina, que pueden utilizarse como materiales matriz.

- 5 Takeichi *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 38(9), 2547-2551 (1990) intentaron utilizar una dispersión sólida de HPMCAS y uracilo producida por molienda en un molino de bolas para mejorar la absorción rectal, pero llegaron a la conclusión de que la absorción del uracilo era menor que en el caso de materiales matriz de peso molecular bajo tales como caprato de sodio. El uso de HPMCAS no se recomendaba.
- 10 Baba, *et al.*, Chem. Pharm. Bull. 38(9), 2542-2546 (1990) fabricaron mezclas molidas de uracilo y HPMCAS junto con otros 50 materiales matriz. Aunque se observó cierta mejora (aproximadamente un factor de 2) en la disolución del uracilo en el material HPMCAS molido conjuntamente con relación a una mezcla simple de fármaco cristalino y HPMCAS, la mejora disminuía a medida que aumentaba la relación de polímero a fármaco. Esto llevó a los investigadores a la conclusión de que el HPMCAS se adsorbía en la superficie del uracilo e inhibía con ello la disolución del uracilo. Su uso no se recomendaba.

15 T. Yamaguchi *et al.*, Yakuzaijaku, 53(4), 221-228 (1993) prepararon dispersiones amorfas sólidas de 4''-0-(4-metoxifenil)acetiltiosina (MAT) en HPMCAS y CMEC. Los ensayos de disolución a pH 4,0 exhibieron concentraciones sobresaturadas de MAT 9 veces mayores que la de MAT cristalina con dispersiones de HPMCAS. Esta concentración era comparable a la obtenida con la disolución del fármaco amorfo solo. Sin embargo, la presencia de HPMCAS mantenía la sobresaturación más tiempo que el fármaco amorfo solo. No obstante, los autores informaron que se obtenían resultados mejores aún con las dispersiones de CMEC; lo que motivó que los autores llegaran a la conclusión de que CMEC es la matriz de dispersión preferida.

## 25 Sumario de la invención

En un primer aspecto, esta invención proporciona una composición que comprende una dispersión sólida secada por pulverización, dispersión que comprende un fármaco moderadamente soluble en agua y HPMCAS en donde la relación en peso de fármaco a HPMCAS es de 1/0,4 a 1/20; estando dicho fármaco dispersado molecularmente y en estado amorfo en dicha dispersión;

satisfaciendo dicha dispersión cualquiera de los ensayos siguientes:

- 35 (a) proporcionar una concentración máxima de dicho fármaco en MFD (fluido modelo duodenal en ayunas) que es al menos 1,5 veces mayor con relación a una composición de control;
- en donde MFD es agua que es 82 mM en NaCl, 20 mM en Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 47 mM en KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 14,7 mM en taurocolato de sodio y 2,8 mM en 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina para dar un pH de la solución de aproximadamente 6,5 y una presión osmótica de aproximadamente 290 mOsm/kg, o bien
- 40 (b) alcanzar, *in vivo*, una concentración máxima de fármaco observada en sangre (C<sub>max</sub>), que es al menos 1,25 veces mayor con relación a una composición de control,

en donde la composición de control es idéntica a la composición de ensayo excepto que comprende fármaco puro en su forma de equilibrio y no comprende HPMCAS, o el HPMCAS está reemplazada por una cantidad igual de diluyente sólido inerte no adsorbente tal como celulosa microcristalina, y la composición de ensayo y la composición de control se ensayan en condiciones iguales o normalizadas, tales como 500 ml de MFD, velocidad de paleta de 100 rpm y 37°C.

En otro aspecto, esta invención proporciona un proceso para producir una dispersión sólida secada por pulverización que comprende

- 50 A. formar una solución que comprende (i) HPMCAS, (ii) un fármaco moderadamente soluble en agua, y (iii) un disolvente en el cual son solubles tanto (i) como (ii); y
- 55 B. secar por pulverización dicha solución, formando con ello partículas secadas por pulverización que tienen un diámetro máximo menor que 100 μm, en donde la relación en peso de fármaco a HPMCAS es de 1/0,4 a 1/20. En una realización preferida, la concentración de fármaco en el disolvente es menor que 20 g/100 g de disolvente con un contenido total de sólidos menor que 25% en peso, preferiblemente menor que 15% en peso. En otra realización preferida, el secado por pulverización se conduce en condiciones en las cuales las gotitas se solidifican en menos de 20 segundos.

Los fármacos moderadamente solubles adecuados para uso en esta invención pueden ser cristalinos o amorfos en su estado no dispersado. Un fármaco cristalino, una vez dispersado, es sustancialmente no cristalino como se determina por calorimetría de barrido o difracción de rayos X.

65 El término "fármaco" en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas es convencional, designando un compuesto que tiene propiedades profilácticas y/o terapéuticas beneficiosas cuando se administra a un animal, con inclusión de los humanos.

## ES 2 287 971 T3

Un ambiente de utilización puede ser o bien el ambiente *in vivo* del tracto gastrointestinal de un animal, particularmente un humano, o el ambiente *in vitro* de una solución de ensayo, siendo un ejemplo solución de “MFD” (para modelo duodenal en ayunas). Una dispersión (o una composición que comprende una dispersión) puede ensayarse correspondientemente *in vivo* o, más convenientemente, ensayarse *in vitro* como se expone y discute adicionalmente más adelante para averiguar si la misma está dentro del alcance de la invención.

En una realización preferida, la dispersión fármaco/HPMCAS secada por pulverización propiamente dicha está constituida esencialmente por fármaco moderadamente soluble y HPMCAS. Pueden incluirse otros componentes en la dispersión si los mismos son inertes en el sentido de que no afectan desfavorablemente a la concentración sobresaturada máxima (MSSC) de fármaco alcanzable con la dispersión en un entorno de utilización. Pueden incluirse también componentes que afectan de hecho a la MSSC, con tal que los mismos no afecten de modo sensiblemente desfavorable (es decir, en el sentido de disminuir) a la MSSC, lo que significa que la totalidad de dichos componentes en la dispersión no deben reducir la MSSC en más de 20% con relación a la dispersión secada por pulverización que no contiene tales componentes. Los componentes que no afectan, o mejoran de hecho la MSSC, pueden incluirse en cualquier cantidad. Por lo general, la cantidad de HPMCAS y fármaco en la dispersión, sin contar ningún disolvente residual, debe ser mayor que 75% en peso.

*In vitro*, una composición de materia que comprende una dispersión secada por pulverización de un fármaco moderadamente soluble en HPMCAS está dentro del alcance de la invención si, cuando dicha dispersión se ensaya en solución, la concentración sobresaturada máxima de dicho fármaco alcanzable con dicha dispersión es al menos 1,5 veces mayor con relación a la concentración de equilibrio alcanzada ensayando en solución una composición que comprende una cantidad equivalente de fármaco no dispersado. “Ensayo en solución” se refiere a un ensayo normalizado repetible que emplea, como medio de ensayo, un líquido acuoso en el cual es soluble el HPMCAS. Generalmente, los líquidos acuosos (es decir, soluciones en agua) que tienen un pH de 6 y mayor después de disolución de HPMCAS, son satisfactorios. Por supuesto, el ensayo debería ser capaz también de evaluar reproduciblemente las concentraciones en equilibrio y/o sobresaturadas de un fármaco. Un ensayo de disolución conveniente emplea solución de MFD como medio de ensayo en un aparato USP-2 como se describe en la Farmacopea de los Estados Unidos XXIII (USP Dissolution Test Chapter 711, Apparatus 2). El volumen de solución, la velocidad de la paleta y la temperatura no se consideran críticos con tal que las dispersiones de ensayo y los controles se ensayen en condiciones iguales o normalizadas, por ejemplo 500 ml de MFD, velocidad de paleta de 100 rpm, y 37°C. Pueden emplearse otros valores para estos parámetros con tal que los mismos se mantengan constantes de tal manera que las concentraciones a medir se determinen en las mismas condiciones. El ensayo de disolución se conduce típicamente por comparación de una composición de ensayo que comprende una dispersión fármaco/HPMCAS con una composición de control idéntica excepto que la misma contiene fármaco puro en su forma de equilibrio - sea cristalina o amorfa. La composición de control es típicamente la misma que la composición de ensayo excepto por la inclusión de HPMCAS. El HPMCAS puede simplemente omitirse por completo y añadirse sólo el fármaco al resto de la composición, o bien el HPMCAS puede reemplazarse por una cantidad igual de un diluyente sólido inerte, no adsorbente, tal como celulosa microcristalina. Así pues, la composición de control debería contener también cualesquiera excipientes y/u otros componentes, en las cantidades en que dichos otros componentes están contenidos en la composición de ensayo.

Las dispersiones preferidas son aquéllas para las cuales la concentración del fármaco *in vitro* (v.g., MFD) desciende hasta no menos de 25% de la MSSC durante los 15 minutos después de alcanzarse la MSSC, con preferencia 30 minutos después que se alcanza la MSSC.

Del mismo modo, una composición de materia que comprende una dispersión secada por pulverización de un fármaco moderadamente soluble en HPMCAS está dentro del alcance de la invención si, cuando una composición que comprende dicha dispersión se ensaya *in vivo*, la C<sub>max</sub> alcanzada con dicha composición es al menos 1,25 veces mayor que (es decir, 25% mayor) con relación a la C<sub>max</sub> alcanzada con una composición que comprende una cantidad equivalente de fármaco no dispersado. Como se ha indicado arriba, C<sub>max</sub> es una abreviatura para la concentración máxima de fármaco en suero o plasma del individuo sometido al ensayo. Pueden diseñarse protocolos de ensayo *in vivo* de diversas maneras. La composición de ensayo puede evaluarse por medida del valor C<sub>max</sub> para una población a la cual se ha administrado la composición de ensayo y comparación de la misma con el valor C<sub>max</sub> para la misma población a la que se ha administrado también el control.

Las composiciones de acuerdo con la invención exhiben al menos un factor de mejora de 1,25 en el valor AUC, que es una determinación del área bajo una curva (AUC) que representa la concentración del fármaco en suero o plasma en el eje de ordenadas (eje Y) frente al tiempo en abscisas (eje X). Generalmente, los valores para AUC representan cierto número de valores tomados de todos los individuos en una población de ensayo de pacientes y son, por tanto, valores medios promediados en la población total de ensayo. Por medida del valor AUC para una población a la cual se ha administrado la composición de ensayo y comparación del mismo con el valor AUC para la misma población a la que se ha administrado el control, puede evaluarse la composición de ensayo. Los valores AUC son herramientas perfectamente comprendidas, utilizadas con frecuencia en la técnica farmacéutica y han sido descritos extensamente, por ejemplo en “Pharmacokinetics Processes and Mathematics”, Peter E. Welling, ACS Monograph 185; 1986. Los valores AUC para esta invención se determinaron típicamente a lo largo de un periodo de 48 ó 72 horas partiendo del momento en que se administró por primera vez la dispersión o el control.

## ES 2 287 971 T3

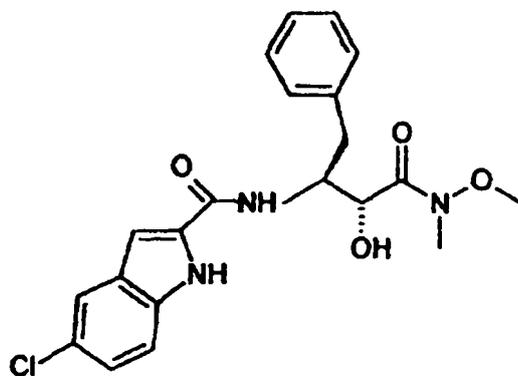
Así pues, una composición está dentro del alcance de la invención si la misma exhibe *in vivo* un valor Cmax o un valor AUC que es 1,25 veces mayor que el valor Cmax o AUC correspondiente exhibido por una composición que comprende una cantidad equivalente de fármaco no dispersado. En una realización preferida, las composiciones de acuerdo con la invención, además de exhibir al menos un factor de mejora de 1,25 en Cmax como se ha expuesto anteriormente, exhiben también al menos un factor de mejora de 1,25 en AUC.

Cmax y AUC pueden determinarse en humanos o en un modelo animal adecuado, tal como perros.

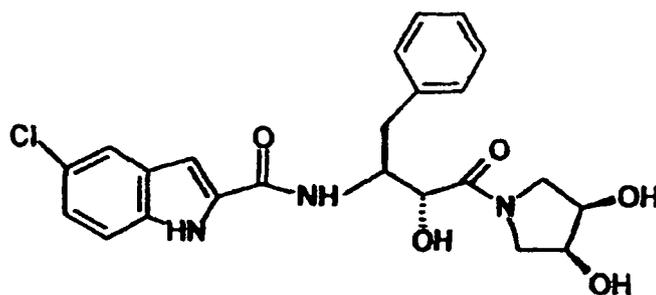
Un "fármaco moderadamente soluble" tal como se emplea anteriormente, se aplica a fármacos que son en esencia totalmente insolubles en agua o moderadamente solubles en agua. De modo más específico, el término se aplica a cualquier agente terapéutico beneficioso que tenga una relación de dosis (mg) a solubilidad en agua (mg/ml) mayor que 100 ml, donde la solubilidad del fármaco es la de la forma neutra (v.g., base libre o ácido libre) en agua no tamponada. Esta definición incluye, pero sin carácter limitante, fármacos que no exhiben esencialmente solubilidad alguna en agua (menos de 1,0  $\mu\text{g/ml}$ ) dado que se ha determinado que la invención presenta ventajas para dichos fármacos. En general, el fármaco se dispersa en el HPMCAS de tal manera que la mayor parte del fármaco no está presente en forma de cristales mayores que aproximadamente 0,1  $\mu$  de diámetro. El fármaco puede estar presente en dominios amorfos ricos en fármaco con tal que el fármaco se disuelva para formar soluciones sobresaturadas en los ensayos *in vitro* descritos más adelante. Sin embargo, generalmente se prefiere que el fármaco esté dispersado molecularmente de tal modo que exista poco o nada de fármaco presente como dominios amorfos separados.

Para los propósitos de esta invención, un "fármaco amorfo moderadamente soluble" es un fármaco que, en su estado amorfo, es moderadamente soluble como se ha descrito arriba y además, después de almacenamiento durante 30 días a 30°C, no exhibe tendencia alguna a cristalizar tal como se mide por técnicas calorimétricas o por difracción de rayos X en polvo. Un ejemplo de un fármaco de este tipo es N-terc-butil-2-{3-[3-(3-cloro-fenil)-ureido]-8-metil-2-oxo-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]-azepin-1-il}-acetamida, que tiene una solubilidad en agua (pH 6,5) menor que 3,0  $\mu\text{g/ml}$  y un intervalo de fusión amplio de 115° a 137°C.

Una clase preferida de compuestos para uso en esta invención son los inhibidores de glucogeno-fosforilasa, tales como los descritos en el documento PCT/IB95/00443, publicado internacionalmente como WO96/39385 en fecha 12 de diciembre de 1996. Compuestos específicos incluyen aquéllos que tienen las estructuras

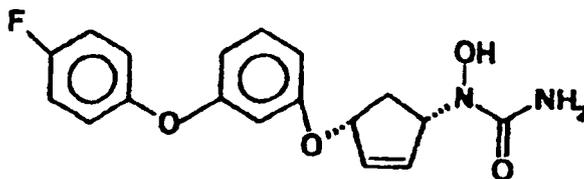


y



Otra clase preferida de compuestos para uso en esta invención son los inhibidores de 5-lipoxigenasa, tales como los descritos en PCT/JP94/01349, publicado como WO95/05360. Un compuesto preferido tiene la estructura

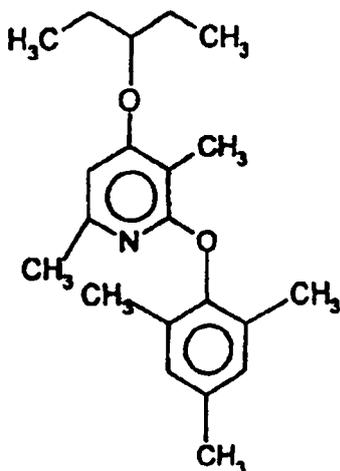
5



10

Otra clase preferida de compuestos para uso en esta invención son los inhibidores de la hormona de liberación de corticotropina (CRH) tales como los descritos en el documento PCT/IB95/00439 publicado como WO95/33750. Compuestos específicos incluyen aquéllos que tienen la estructura siguiente:

15



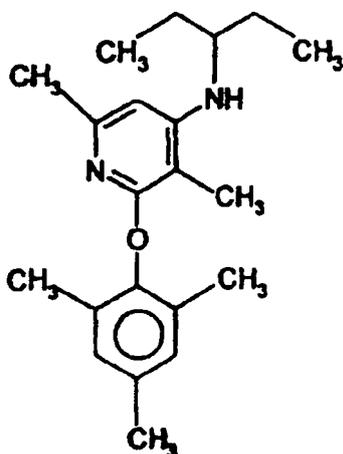
20

25

30

35

y



40

45

50

55

Otra clase preferida de compuestos son los antipsicóticos. Un compuesto particularmente preferido es ziprasidona.

Otros compuestos preferidos incluyen griseofulvina, nifedipina, y fenitoína.

60

Debe entenderse que los compuestos y clases específicos arriba descritos incluyen todas las formas de los mismos, con inclusión de sales, hidratos, polimorfos, y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

65

“MFD” es un acrónimo que significa fluido “duodenal modelo en ayunas” que se emplea como un medio de ensayo *in vitro* para propósitos de determinación de si una dispersión particular fármaco/HPMCAS cae dentro del alcance de esta invención. El medio de ensayo MFD permite ensayar en condiciones y ambiente más convenientes *in vitro* en virtud de mimetizar un ambiente *in vivo*. Para los propósitos de esta invención, MFD es agua que tiene una concentración 82 mM (milimolar) en NaCl, 20 mM en Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 47 mM en KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 14,7 mM en taurocolato de sodio y 2,8 mM en 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina para producir un pH de solución de aproximadamente 6,5 y una presión osmótica de aproximadamente 290 en mOsm/kg. MFD se describe con mayor detalle más adelante.

## ES 2 287 971 T3

El término "HPMCAS", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a una familia de derivados de celulosa que pueden tener (1) dos tipos de sustituyentes éter, metilo y/o 2-hidroxipropilo, y (2) dos tipos de sustituyentes éster, acetilo y/o succinilo. Se hace referencia al mismo en la bibliografía científica como acetato-succinato de O-(2-hidroxipropil)-O-metil-celulosa. El grado de sustitución para cada uno de los cuatro tipos generales que acaban de indicarse puede variar dentro de un intervalo amplio para obtener las propiedades químicas y físicas del polímero. Esta versatilidad de HPMCAS permite optimizar su estructura a fin de obtener una eficiencia satisfactoria con un fármaco de interés particular. HPMCAS puede sintetizarse como se indica más adelante o adquirirse comercialmente. Tres ejemplos de HPMCAS disponibles comercialmente incluyen Shin-Etsu AQOAT<sup>®</sup>-LF, Shin-Etsu AQOAT<sup>®</sup>-MF, y Shin-Etsu AQOAT<sup>®</sup>-HF. Estos tres polímeros son fabricados todos ellos por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (Tokio, Japón), y todos ellos han demostrado ser adecuados para uso en la práctica de la presente invención. La calidad específica que produce la eficiencia óptima para obtener y mantener la sobresaturación en los ensayos *in vitro* y conseguir biodisponibilidad *in vivo* satisfactoriamente alta, varía dependiendo de las propiedades químicas y físicas específicas del fármaco a suministrar. Un intervalo medio preferido de peso molecular medio ponderal preferido para HPMCAS es 10.000 hasta un millón de daltons, preferiblemente 10.000 a 400.000 daltons, como se determina utilizando patrones de poli(óxido de etileno).

Los fármacos que se prefieren para uso en esta invención incluyen aquéllos que tienen una dosis de solubilidad en agua mayor que 100, donde la solubilidad en agua se mide en agua sin tamponar. Para los compuestos ionizables, la solubilidad apropiada es la de la base libre, el ácido libre, o el ion híbrido, es decir, la solubilidad de la forma neutra. Fármacos que se beneficiarían particularmente de la formulación en dispersiones de HPMCAS secadas por pulverización de esta invención incluyen aquellos fármacos que tienen una relación de dosis a solubilidad en agua mayor que 500. Ejemplos de tales fármacos se describen en los ejemplos de esta memoria.

Por regla general, cuando se hace referencia a "solubilidad", debe entenderse solubilidad en agua a no ser que se indique otra cosa.

Se ha determinado que una dispersión sólida secada por pulverización de un fármaco moderadamente soluble en HPMCAS tiene propiedades exclusivas que la hacen generalmente útil para preparación de formas de dosificación oral. Si bien no se desea quedar ligados por ninguna teoría o mecanismo particulares, se cree que para que una dispersión amorfa sólida de un fármaco en un material matriz funcione óptimamente en la mejora de la biodisponibilidad de fármacos moderadamente solubles, el material matriz tiene que proporcionar en general las funciones siguientes:

1. dispersar el fármaco, previniendo o retardando con ello la velocidad de cristalización en el estado sólido,
2. disolverse *in vivo*, permitiendo con ello la liberación del fármaco en el tracto gastrointestinal,
3. inhibir la precipitación o cristalización del fármaco acuoso disuelto.

Se ha determinado que una dispersión sólida secada por pulverización de un fármaco moderadamente soluble en HPMCAS es superior en lo que respecta a las funciones 1-3 anteriores, y que tales dispersiones proporcionan formulabilidad y solubilidad inesperadamente satisfactorias.

Si un fármaco no tiene una tendencia acusada a cristalizar a partir del estado sólido amorfo, entonces se requieren únicamente las dos últimas funciones. Cuando se prepara una dispersión amorfa sólida de un fármaco en HPMCAS, el fármaco deberá alcanzar, sea antes o después de la disolución de la dispersión del fármaco HPMCAS, una concentración sustancialmente mayor que la solubilidad en equilibrio del fármaco solo. Esto es, el fármaco deberá alcanzar una concentración sobresaturada, y esta concentración sobresaturada se mantendrá durante un periodo de tiempo relativamente largo. HPMCAS se comporta satisfactoriamente bien en los tres aspectos indicados anteriormente, de tal manera que es exclusivo entre los materiales matriz conocidos por su aptitud para inhibir la precipitación o cristalización de una amplia gama de fármacos moderadamente solubles a partir de una solución sobresaturada. Adicionalmente, y de nuevo sin desear quedar ligados por la teoría, se cree que el secado por pulverización produce una eliminación rápida del disolvente de tal modo que la cristalización del fármaco y HPMCAS se impide en gran parte, o al menos se minimiza con relación a otros métodos de formación de dispersiones, que incluyen otros procesos de eliminación del disolvente tales como evaporación rotativa. Adicionalmente, en muchos casos el secado por pulverización produce una eliminación del disolvente con suficiente rapidez, de tal modo que incluso la separación de fases del fármaco amorfo y el HPMCAS se impide o se minimiza en gran parte. Así, HPMCAS y el secado por pulverización proporcionan una dispersión mejor y más verdaderamente homogénea en la cual el fármaco está dispersado más eficientemente en el polímero. La eficiencia de dispersión incrementada del secado por pulverización proporciona, con relación a otros métodos de preparación de dispersiones, una concentración mayor de fármaco en los ensayos *in vitro*.

Sorprendentemente, una dispersión amorfa sólida que comprende una mezcla secada por pulverización de HPMCAS y un fármaco amorfo moderadamente soluble, es decir, una que muestra poca tendencia a cristalizar a partir de su estado amorfo, puede beneficiarse de esta invención. Las dispersiones sólidas de tales fármacos en HPMCAS exhiben sorprendentemente grados y duraciones elevadas de sobresaturación en ensayos de disolución *in vitro* con relación a las composiciones que comprenden el fármaco amorfo no dispersado. Este descubrimiento choca con la creencia convencional en el sentido de que los intentos de mejora de la biodisponibilidad de los fármacos por fabricación de dispersiones amorfas sólidas se han dirigido exclusivamente hacia fármacos que, en su estado puro, son cristalinos o, en caso de ser amorfos, progresan espontáneamente hacia el estado cristalino. De hecho, en el curso del desarrollo

de un material matriz apropiado, se han desarrollado dos métodos de investigación *in vitro* (véanse los Ejemplos 2 y 3) y se han empleado en investigar una extensa gama de fármacos. Los resultados de estos ensayos de investigación *in vitro*, basados en niveles de fármaco en solución MFD, son predictivos de la biodisponibilidad *in vivo* basada en los niveles de fármaco en sangre cuando se dosifican por vía oral a perros o humanos. Los resultados obtenidos de estos ensayos de investigación, respaldan el descubrimiento sorprendente de que dispersiones amorfas de fármacos hidrófobos que, o bien son amorfas en su estado puro, o exhiben poca tendencia a la cristalinidad (es decir, las fuerzas cristalinas son bajas) tienen también grados notablemente mejorados y duraciones de sobresaturación en ensayos de disolución *in vitro* con relación a los fármacos amorfos solos. Este descubrimiento es sorprendente en el sentido de que el criterio convencional defiende que la función de dispersión de un fármaco en un material matriz es prevenir o retardar su cristalización, y por tanto que la utilización de dichas matrices debería contribuir poco a aumentar la solubilidad de un fármaco, que es esencialmente no cristalino.

### Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un diagrama esquemático de un aparato secador de Pulverización Mini utilizado para los ejemplos.

La Figura 2 es un diagrama esquemático de un aparato de secado por micro-pulverización utilizado para los ejemplos.

### Descripción detallada de la invención y realizaciones preferidas

La síntesis de HPMCAS puede conducirse por tratamiento de O-(hidroxipropil)-O-metil-celulosa con anhídrido acético y anhídrido succínico, como se indica en Tezuka *et al.*, Carbohydrate Research 222 (1991) 255-259 y en Onda *et al.*, patente U.S. No. 4.385.078, cuyas doctrinas se incorporan en esta memoria por referencia. Aunque tales derivados de celulosa se consideran a menudo en la bibliografía como simples poseedores de cantidades medias variables de los cuatro sustituyentes unidos a los tres grupos hidroxilo en cada una de las unidades repetidas de glucosa de la celulosa, la investigación por <sup>13</sup>C-NMR sugiere que la mayoría de los grupos hidroxilo inicialmente presentes en los grupos 2-hidroxipropilo están sustituidos por metilo, acetilo, succinilo, o un segundo grupo 2-hidroxipropilo, véase el documento US 4.385.078. Aunque puede utilizarse esencialmente cualquier grado de sustitución de los diversos grupos con tal que el polímero resultante sea soluble al pH del intestino delgado, v.g., pH 6 a 8, las cantidades de los sustituyentes metoxi, hidroxipropoxi, acetilo, y succinilo, están comprendidas por regla general respectivamente dentro del intervalo de 10 a 35% en peso, 3 a 15% en peso, 3 a 20% en peso, y 2 a 30% en peso. Preferiblemente, las cantidades de los sustituyentes son respectivamente 15 a 30% en peso, 4 a 11% en peso, 4 a 15% en peso, y 3 a 20% en peso. Alternativamente, HPMCAS puede adquirirse fácilmente de diversos suministradores comerciales.

La cantidad de HPMCAS con relación a la cantidad de fármaco presente en las dispersiones de la presente invención puede variar ampliamente desde una relación en peso fármaco:polímero de 1 a 0,2 hasta 1 a 100. Sin embargo, en la mayoría de los casos se prefiere que la relación de fármaco a polímero sea mayor que 1 a 20 y menor que 1 a 0,4. La relación mínima fármaco:polímero que proporciona resultados satisfactorios es mayor que 1 a 20 y menor que 1 a 0,4. La relación mínima fármaco:polímero que proporciona resultados satisfactorios varía de un fármaco a otro y se determina óptimamente en los ensayos de disolución *in vitro* descritos más adelante.

Aunque los ingredientes fundamentales presentes en las composiciones amorfas sólidas de la presente invención son simplemente el fármaco a suministrar y HPMCAS, la inclusión de otros excipientes en la dispersión puede ser útil e incluso preferida. Por ejemplo, polímeros distintos de HPMCAS que son solubles en soluciones acuosas a lo largo de al menos una porción del intervalo de pH 1,0 a 8,0 pueden incluirse en la dispersión junto con HPMCAS. Por ejemplo, se ha encontrado que dispersiones amorfas de fármaco y materiales matriz convencionales tales como PVP, HPC, o HPMC pueden formarse y triturarse luego con HPMCAS y tendrán, para algunos fármacos, eficiencia superior con relación a las mismas dispersiones sin HPMCAS. En tales casos, parece ser, tanto si el fármaco es cristalino como si es amorfo, HPMCAS puede tener como su ventaja fundamental la inhibición de la precipitación o cristalización del fármaco de la solución sobresaturada. Como una realización preferida de esta invención se incluyen dispersiones en las cuales el fármaco, HPMCAS, y uno o más polímeros adicionales se secan conjuntamente por pulverización, en donde fármaco y HPMCAS constituyen no más de 75% de la dispersión.

Otro tipo de excipiente útil como componente de las dispersiones de esta memoria es un agente tensioactivo tal como un ácido graso y alquil-sulfonato; agentes tensioactivos comerciales tales como los vendidos bajo nombres comerciales tales como cloruro de bencetanio (Hyamine<sup>®</sup> 1622, disponible de Lonza, Inc., Fairlawn, NJ), docusato de sodio (disponible de Mallinckrodt Spec. Chem., St. Louis, MO) y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno-sorbitán (Tween<sup>®</sup>, disponible de ICI Americas Inc., Wilmington DE), Liposorb<sup>®</sup> P-20, disponible de Lypochem Inc., Patterson, NJ, y Capmul<sup>®</sup> POE-0, disponible de Abitec Corp., Janesville, WI), y agentes tensioactivos naturales tales como taurocolato de sodio, 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfolcolina, lecitina, y otros fosfolípidos y mono- y diglicéridos. Tales materiales pueden emplearse ventajosamente para aumentar la velocidad de disolución por facilitar la humectación, incrementado con ello la concentración máxima de fármaco y el grado de sobresaturación alcanzado, así como para inhibir la cristalización o precipitación del fármaco por interacción con el fármaco disuelto mediante mecanismos tales como complejación, formación de complejos de inclusión, formación de micelas o adsorción a la superficie de un fármaco sólido, cristalino o amorfo. Estos agentes tensioactivos pueden comprender hasta 25% de la dispersión secada por pulverización.

La adición de modificadores del pH tales como ácidos, bases, o tampones puede ser también beneficiosa. Los modificadores de pH pueden servir ventajosamente para retardar la disolución de la dispersión (v.g., ácidos tales como ácido cítrico o ácido succínico) o, alternativamente, para aumentar la velocidad de disolución de la dispersión (v.g., bases tales como acetato de sodio o aminas). La adición de materiales matriz convencionales, agentes tensioactivos, cargas, desintegrantes, o ligantes pueden añadirse como parte de la dispersión propiamente dicha, añadirse mediante granulación por vía húmeda o mecánica u otros medios. Cuando se incluyen dichos aditivos como parte de la dispersión propiamente dicha, los mismos pueden mezclarse con fármaco y HPMCAS en el disolvente de secado por pulverización, y pueden disolverse o no junto con el fármaco y HPMCAS antes de formar la dispersión mediante secado por pulverización. Estos materiales pueden comprender hasta 25% de la dispersión fármaco/HPMCAS/aditivos.

Además del fármaco y HPMCAS (y otros polímeros como se ha expuesto inmediatamente arriba), pueden emplearse otros excipientes de formulación convencionales en las composiciones de esta invención, con inclusión de los excipientes bien conocidos en la técnica. Generalmente, excipientes tales como cargas, agentes desintegrantes, pigmentos, aglomerantes, lubricantes, saborizantes, etcétera pueden utilizarse para propósitos convencionales y en cantidades típicas sin afectar a las propiedades de las composiciones. Estos excipientes se utilizan después que se ha formado la dispersión de HPMCAS/fármaco, a fin de formular la dispersión en tabletas, cápsulas, suspensiones, polvos para suspensión, cremas, parches transdérmicos, y análogos.

El término secado por pulverización se utiliza convencionalmente y se refiere en sentido general a procesos que implican la rotura de mixturas líquidas en pequeñas gotitas (atomización) y eliminación rápida del disolvente de la mixtura en un recipiente (aparato de secado por pulverización) en los cuales existe una fuerza impulsora potente para la evaporación del disolvente de las gotitas. La fuerza impulsora potente para la evaporación del disolvente es proporcionada generalmente por mantenimiento de la presión parcial del disolvente en el aparato de secado por pulverización muy por debajo de la presión de vapor del disolvente a la temperatura de las gotitas que se secan. Esto se consigue (1) por mantenimiento de la presión en el aparato de secado por pulverización a un vacío parcial (v.g., 0,01 a 0,50 atm); (2) por mezcla de las gotitas líquidas con un gas de secado caliente; o (3) por ambos factores. Por ejemplo, una solución de fármaco y HPMCAS en acetona puede secarse convenientemente por pulverización, pulverizando la solución a una temperatura de 50°C (la presión de vapor de la acetona a 50°C es aproximadamente 0,8 atm) en una cámara mantenida a 0,01 hasta 0,2 atm de presión total por conexión de la salida a una bomba de vacío. Alternativamente, la solución en acetona puede pulverizarse en una cámara en la cual se mezcla la misma con nitrógeno u otro gas inerte a una temperatura de 80°C a 180°C y una presión de 1,0 a 1,2 atm.

Generalmente, la temperatura y el caudal del gas de secado se eligen de tal modo que las gotitas de solución HPMCAS/fármaco estén lo bastante secas en el momento en que aquéllas alcanzan la pared del aparato para que las mismas sean esencialmente sólidas, a fin de que formen un polvo fino y no se peguen a la pared del aparato. La tardanza real en alcanzar este nivel de secado depende del tamaño de las gotitas. Los tamaños de gotita están comprendidos generalmente entre 1  $\mu\text{m}$  y 500  $\mu\text{m}$  de diámetro, siendo más típico un diámetro de 5 a 100  $\mu\text{m}$ . La gran relación de superficie a volumen de las gotitas y la gran fuerza impulsora de la evaporación del disolvente conducen a tiempos reales de secado de unos cuantos segundos o menos. Este secado rápido es crítico para que las partículas mantengan una composición uniforme y homogénea en lugar de separarse en fases rica en fármaco y rica en polímero. Dichas dispersiones que tienen una composición homogénea pueden considerarse soluciones sólidas y pueden estar sobresaturadas de fármaco. Dichas dispersiones homogéneas se prefieren en el sentido de que el valor MSSC obtenido cuando se dosifica una gran cantidad de fármaco puede ser mayor para tales dispersiones con relación a las dispersiones para las cuales al menos una porción del fármaco está presente como una fase amorfa o cristalina rica en fármaco. Los tiempos de solidificación deben ser menores que 20 segundos, preferiblemente menores que 5 segundos, y más preferiblemente menores que 2 segundos. En general, para alcanzar esta solidificación rápida de la solución fármaco/polímero, se prefiere que el tamaño de las gotitas formadas durante el proceso de secado por pulverización sea menor que 100  $\mu\text{m}$  de diámetro, preferiblemente menor que 50  $\mu\text{m}$  de diámetro, y más preferiblemente menor que 25  $\mu\text{m}$  de diámetro. Las partículas sólidas resultantes así formadas son generalmente menores que 100  $\mu\text{m}$  de diámetro, preferiblemente menores que 50  $\mu\text{m}$  de diámetro, y más preferiblemente menores que 25  $\mu\text{m}$  de diámetro.

Después de la solidificación, el polvo sólido puede mantenerse en la cámara de secado por pulverización durante 5 a 50 segundos, evaporándose adicionalmente disolvente del polvo sólido. El contenido final de disolvente de la dispersión sólida cuando sale del secador debería ser bajo, dado que esto reduce la movilidad de las moléculas de fármaco en la dispersión, mejorando con ello su estabilidad. Generalmente, el contenido residual de disolvente de la dispersión debería ser menor que 10% en peso, y preferiblemente menor que 2% en peso.

Las dispersiones pueden post-procesarse luego para preparar las mismas para administración utilizando métodos conocidos en la técnica tales como compactación con rodillos, aglomeración en lecho fluido, o recubrimiento por pulverización.

Los procesos de secado por pulverización y el equipo de secado por pulverización se describen generalmente en Perry's Chemical Engineers' Handbook, 6ª edición (R.H. Perry, D.W. Green, J.O. Maloney, compiladores) McGraw-Hill Book Co. 1984, páginas 20-54 a 20-57. Más detalles acerca de procesos y equipos de secado por pulverización han sido revisados por Marshall ("Atomization and Spray-Drying", Chem. Eng. Prog. Monogr. Series, 50 [1954] 2).

La solución secada por pulverización para formar la dispersión de HPMCAS/fármaco puede contener únicamente fármaco y HPMCAS en un disolvente. Típicamente, la relación de fármaco a HPMCAS en la solución está compren-

## ES 2 287 971 T3

5 dida entre 1 y 0,2 y 1 a 100, y preferiblemente oscila desde 1 a 0,4 hasta 1 a 20. Sin embargo, cuando la dosis de fármaco es baja (menor que 20 mg), la parte de HPMCAS puede ser mayor aún que 20. Esencialmente, los disolventes adecuados para el secado por pulverización pueden ser cualquier compuesto orgánico en el cual el fármaco y HPMCAS son mutuamente solubles. Con preferencia, el disolvente es también volátil, con un punto de ebullición de 150°C o inferior. Disolventes preferidos incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, y butanol; cetonas tales como acetona, metil-etil-cetona y metil-iso-butil-cetona; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de propilo; y diversos otros disolventes tales como acetonitrilo, cloruro de metileno, tolueno, y 1,1,1-tricloroetano. También pueden utilizarse disolventes de volatilidad inferior tales como dimetil-acetamida o dimetilsulfóxido. Asimismo pueden emplearse mezclas de disolventes, al igual que pueden utilizarse mezclas con agua con tal que el polímero y HPMCAS sean suficientemente solubles para hacer práctico el proceso de secado por pulverización.

15 Las soluciones secadas por pulverización y las dispersiones resultantes pueden contener también diversos aditivos que favorecen la estabilidad, disolución, fabricación de tabletas, o procesamiento de la dispersión. Como se ha mencionado anteriormente, ejemplos de tales aditivos incluyen: agentes tensioactivos, sustancias controladoras del pH (v.g., ácidos, bases, tampones), cargas, desintegrantes, o aglomerantes. Dichos aditivos pueden añadirse directamente a la solución de secado por pulverización de tal modo que el aditivo se disuelve o suspende en la solución en forma de un lodo. Alternativamente, dichos aditivos pueden añadirse después del proceso de secado por pulverización para favorecer la formación de la forma de dosificación final.

20 En un aspecto adicional, esta invención proporciona un ensayo *in vitro* para evaluar la eficiencia de las composiciones de dispersión de HPMCAS candidato, permitiendo con ello la identificación de las composiciones de dispersión que proporcionarán biodisponibilidad satisfactoria *in vivo* del fármaco cuando se ingieren por vía oral. Se ha determinado que la disolución *in vitro* de una dispersión en la solución duodenal modelo en ayunas (MFD) es un buen indicador de la eficiencia y biodisponibilidad *in vivo*. En particular, una dispersión candidato puede ensayarse en solución por adición de la misma a la solución de MFD y agitación para favorecer la disolución. En este ensayo, la cantidad de dispersión se selecciona de tal manera que si el fármaco se disuelve totalmente, se obtiene una solución sobresaturada 1,5 veces o más. Una dispersión está dentro del alcance de esta invención si la concentración sobresaturada máxima de fármaco excede, por un factor de al menos 1,5, la concentración de equilibrio de una composición de control que comprende una cantidad equivalente de fármaco no dispersado. Como se ha expuesto previamente, la composición de comparación es convenientemente el fármaco no dispersado solo (v.g., fármaco puro en su estado de equilibrio - sea cristalino o amorfo) o el fármaco no dispersado más un peso de diluyente inerte equivalente al peso de HPMCAS en la composición de ensayo. Preferiblemente, la concentración sobresaturada de fármaco alcanzada con la dispersión de ensayo excede de la concentración de fármaco en equilibrio por un factor de al menos 3, y muy preferiblemente por un factor de al menos 5.

35 Un ensayo típico puede conducirse por (1) disolución de una cantidad suficiente de composición de control, típicamente el fármaco candidato solo, hasta alcanzar la concentración de fármaco en equilibrio; (2) disolución de una cantidad suficiente de dispersión de ensayo hasta alcanzar una concentración de fármaco sobresaturada máxima; y (3) determinación de si la concentración sobresaturada excede de la concentración de equilibrio por un factor de al menos 1,5. La concentración de fármaco disuelto se mide típicamente en función del tiempo tomando muestras de la solución y representando gráficamente la concentración frente al tiempo a fin de que pueda determinarse el máximo de concentración. Para fines de evitación de partículas de fármaco que pudieran dar lugar a una determinación errónea en el ensayo, la solución de ensayo se filtra o se centrifuga. Se considera típicamente como "fármaco disuelto" aquel material que o bien pasa a través de un filtro de jeringuilla de 0,45  $\mu\text{m}$  o, alternativamente, aquel material que queda en el sobrenadante después de la centrifugación. La filtración puede conducirse utilizando un filtro de jeringuilla de poli(difluoruro de vinilideno) de 13 mm, 0,45  $\mu\text{m}$ , vendido por Scientific Resources bajo la marca comercial Titan<sup>®</sup>. La centrifugación se lleva a cabo típicamente en un tubo de microcentrífuga de polipropileno centrifugando a 13.000 G durante 60 segundos utilizando cualquier centrífuga adecuada para el propósito. Pueden emplearse otros métodos similares de filtración o centrifugación y obtenerse resultados útiles. Por ejemplo, la utilización de otros tipos de microfiltros puede proporcionar valores algo mayores o menores (más o menos 10 a 40%) que el obtenido con el filtro arriba especificado, pero permitirá todavía la identificación de dispersiones adecuadas.

Las dispersiones pueden ensayarse también en perros como sigue:

55 A perros Beagle (típicamente n = 4-6) que se han mantenido en ayunas durante el día anterior se administra la formulación en estado de ayuno o después de tomar alimento (estado de ayuno: no se permite alimento alguno hasta después de una toma de muestra de sangre de 8 horas; estado alimentado: una comida de 14 g de alimento seco para perros y 8 g de aceite de oliva (esta comida imita el desayuno FDA rico en grasa)) inmediatamente antes de la dosificación de la composición de ensayo o de control, y raciones regulares después de la muestra de 8 h).

60 Las formulaciones de ensayo y de control se administran, por medio de una sonda esofágica oral en agua o polisorbato 80 acuoso al 0,2% para favorecer la humectación, mediante tubería PE205 conectada a una jeringuilla. Los perros se devuelven a jaulas de metabolismo con acceso normal a agua. Alternativamente, la dosificación puede hacerse por cápsulas o tabletas, con la provisión de que las formulaciones de ensayo y de control sean idénticas, excepto en lo que respecta a la presencia o ausencia de HPMCAS.

65 Se toman muestras de sangre de la vena yugular utilizando una jeringuilla desechable de 10 ml con una aguja de calibre 20 al cabo de 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8 (y ocasionalmente 12 horas) después de la administración de la dosis.

## ES 2 287 971 T3

Pueden utilizarse otros tiempos de toma de muestra con las condiciones de que  $T_{max}$  esté horquillado por los intervalos de toma de muestra y que pueda calcularse un valor AUC exacto. Las muestras se transfieren inmediatamente a tubos de cultivo limpios de vidrio que contienen heparina. Las muestras se centrifugan a la temperatura ambiente a 3.000 rpm durante 5 minutos. Se transfiere plasma a viales de vidrio limpios de 1 dram (1,77 g) utilizando una pipeta Pasteur de 5 1/4" (13,3 cm). Las muestras de plasma se congelan en hielo seco y se guardan en un congelador de laboratorio hasta su ensayo por HPLC.

A partir de las concentraciones de fármaco en plasma o suero, se calculan los parámetros farmacocinéticos típicos, tales como  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  y AUC para cada perro, y se promedia luego para la población de ensayo.

Las dispersiones pueden ensayarse *in vivo* en humanos como sigue. En un diseño cruzado, se dosifican 4 o más individuos humanos sanos con una suspensión de fármaco cristalino (o fármaco amorfo si el fármaco no cristaliza) o una suspensión de dispersión fármaco/HPMCAS secada por pulverización. Se toman muestras de sangre antes de la dosificación y en diversos momentos después de la dosificación, seleccionándose el número y la distribución temporal de los tiempos de toma de muestra a fin de horquillar  $T_{max}$  y permitir la medida exacta de AUC. Se mide la concentración de fármaco en plasma o suero por un ensayo apropiado, y se determinan  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , y AUC. Una dispersión de esta invención es una dispersión fármaco/HPMCAS secada por pulverización que, cuando se ensaya en una especie animal:

(a) exhibe un valor  $C_{max}$  de fármaco que es mayor que 1,25 veces el valor  $C_{max}$  determinado después de dosificación del fármaco cristalino solo (o fármaco amorfo si el fármaco no cristaliza), o

(b) exhibe un valor AUC de fármaco que es mayor que 1,25 veces el valor AUC determinado después de dosificación del fármaco cristalino solo (o fármaco amorfo si el fármaco no cristaliza).

Dispersiones fármaco/HPMCAS preferidas son aquéllas que satisfacen a la vez los criterios (a) y (b) anteriores.

Las composiciones de esta invención pueden utilizarse en una gran diversidad de formas para administración de fármacos por vía oral. Formas de dosificación ilustrativas son polvos o gránulos que pueden tomarse por vía oral sea secos o reconstituidos por adición de agua para formar una pasta, lodo, suspensión o solución; tabletas, cápsulas, o píldoras. Diversos aditivos pueden mezclarse, molerse, o granularse con las composiciones de esta invención para formar un material adecuado para las formas de dosificación anteriores. Aditivos potencialmente beneficiosos caen por regla general en las clases siguientes: otros materiales matriz o diluyentes, agentes tensioactivos, agentes complejantes de fármaco o solubilizantes, cargas, desintegrantes, aglomerantes, lubricantes, y modificadores del pH (v.g., ácidos, bases, o tampones).

Ejemplos de otros materiales matriz, cargas, diluyentes incluyen lactosa, manitol, xilitol, celulosa microcristalina, difosfato de calcio, y almidón.

Ejemplos de agentes tensioactivos incluyen lauril-sulfato de sodio y polisorbato 80.

Ejemplos de agentes complejantes de fármacos o solubilizantes incluyen los polietilenglicoles, cafeína, xanteno, ácido gantísico y ciclodextrinas.

Ejemplos de desintegrantes incluyen almidón-glicolato de sodio, alginato de sodio, carboximetil-celulosa sódica, metil-celulosa, y croscarmelosa sódica.

Ejemplos de aglomerantes incluyen metil-celulosa, celulosa microcristalina, almidón, y gomas tales como goma guar, y tragacanto.

Ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio y estearato de calcio.

Ejemplos de modificadores del pH incluyen ácidos tales como ácido cítrico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido láctico, ácido aspártico, ácido succínico, ácido fosfórico, y análogos; bases tales como acetato de sodio, acetato de potasio, óxido de calcio, óxido de magnesio, fosfato trisódico, hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, y análogos, y tampones que comprenden generalmente mezclas de ácidos y las sales de dichos ácidos. Al menos una función de la inclusión de tales modificadores del pH es controlar la velocidad de disolución del fármaco, el polímero matriz, o ambos, controlando de este modo la concentración local de fármaco durante la disolución. En algunos casos se ha determinado que los valores MSSC para algunos fármacos son mayores cuando la dispersión de fármaco amorfo sólida se disuelve de modo relativamente lento en lugar de rápido, v.g., durante más de 60 a 180 minutos en lugar de menos de 60 minutos.

Como se ha expuesto anteriormente, pueden incorporarse aditivos en la dispersión amorfa sólida durante o después de su formación.

Además de los aditivos o excipientes anteriores, el uso de cualesquiera materiales y procedimientos convencionales para formulación y preparación de formas de dosificación oral utilizando las composiciones de esta invención conocidas por los expertos en la técnica son potencialmente útiles.

Otras características y realizaciones de la invención resultarán evidentes por los ejemplos que siguen que se dan para ilustración de la invención en lugar de limitar su alcance propuesto. En los ejemplos, se hace referencia a un secador de Pulverización Mini (ilustrado esquemáticamente en la Figura 1) y a un secador de micro-pulverización, representado esquemáticamente en la Figura 2. Estos secadores de pulverización fueron adaptados de secadores de pulverización disponibles comercialmente, vendidos por NIRO para reducir el tamaño de los mismos a un tamaño adecuado para producción a escala de laboratorio de fármacos secados por pulverización.

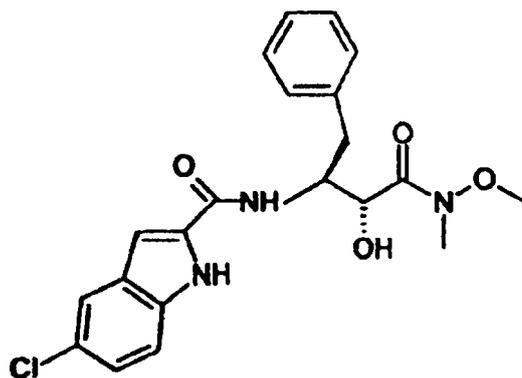
En los ejemplos, “mgA” es un acrónimo para “miligramos de fármaco activo”, es decir, la base libre o el ácido libre no salinos si el compuesto es ionizable. “μgA” significa, análogamente, microgramos de fármaco activo.

El secador de Pulverización Mini presentado en la Figura 1 está constituido por un atomizador en la cápsula superior de un tubo de acero inoxidable orientado verticalmente, representado generalmente como 10. El atomizador es una tobera de dos fluidos (Spraying Systems Co., cápsula de fluido 1650 y cápsula de aire 64) en la cual el gas de atomización es nitrógeno suministrado por la tubería 12 a la tobera a 100°C y un caudal de 15 g/min, y la solución de ensayo a pulverizar se suministra por la tubería 14 a la tobera a la temperatura ambiente y a un caudal de 1,0 gramos/min utilizando una bomba de jeringuilla (Harwood Apparatus, Syringe Infusion Pump 22, no representada). Un papel de filtro 16 con una pantalla de soporte (no representada) se sujeta al fondo del tubo para recoger el material sólido seco por pulverización y dejar que escapen el nitrógeno y el disolvente evaporado.

El secador de micro-pulverización presentado en la Figura 2 está constituido por un aplicador 102 en la parte superior de un matraz de vacío 100 mantenido a 40°C por un baño de agua 104. El atomizador 102 es una tobera de pulverización de dos fluidos 102 (NIRO Aeromatic, cápsula de aire de 2,7 mm de diámetro interior, cápsula de fluido de 1,0 mm de diámetro interior), donde el gas de atomización es nitrógeno suministrado a la tobera a la temperatura ambiente y a 20 psi (1,41 kg/cm<sup>2</sup>), y la solución de ensayo fármaco/polímero 106 se suministra a la tobera 102 a 40°C a un caudal de 1,0 g/min utilizando una bomba peristáltica 108 (Masterflex, modelo 7553-60, con cabeza de bombeo #7013-20, y tubería Norprene #6404-13). Se monta un dedal de extracción de celulosa microporosa 110 (Whatman Filter Co.) en una trampa de vacío 114 para recoger el material sólido seco por pulverización, y se ejerce un vacío de 400 mbar (monitorizado por el manómetro 112) en el sistema por medio de la bomba de vacío 116, que favorece la evaporación del disolvente.

### Ejemplo 1

Se preparó una solución de compuesto y polímero disolviendo 133,0 mg de [R-(R\*,S\*)]-5-cloro-N-[2-hidroxi-3-(metoximetilamino)-3-oxo-1-(fenilmetil)propil]-1-H-indol-2-carboxamida (Compuesto 1, representado a continuación) y 67,0 mg de HPMCAS-MF (Shin Etsu, que contiene 23,4% de metoxilo, 7,2% de hidroxipropilo, 9,4% de acetilo, 11,0% de succinóilo, PM = 8,0\*10<sup>4</sup>, Mn = 4,4\*10<sup>4</sup>) en 10 g de acetona de calidad HPLC (Burdick & Jackson). La solución compuesto/polímero se puso luego en una jeringuilla de 20 ml que se insertó después en una bomba de jeringuilla.



**Compuesto 1**

Se eliminó rápidamente el disolvente de la solución anterior por pulverización del mismo en el aparato secador de Pulverización Mini que se muestra en la Figura 1, al que se hace referencia en esta memoria como el secador de Pulverización “Mini”. El material resultante era un polvo blanco, seco y sustancialmente amorfo.

### Ejemplo 2

Este ejemplo describe un ensayo de disolución *in vitro* denominada el método “jeringuilla/filtro”. En este método, se determina la concentración de compuesto de ensayo en solución en función del tiempo. Se mantiene la solución de ensayo en una jeringuilla desde la cual se expulsan las muestras a través de un filtro en momentos predeterminados. Entremedias de la expulsión de las muestras de la jeringuilla se hace girar la misma (50 rpm) sobre una rueda mantenida en un horno a 37°C.

## ES 2 287 971 T3

Se pusieron 7,5 mg del material del Ejemplo 1 en una jeringuilla vacía desechable de 10 ml (Aldrich, Fortuna). Se fijó una aguja hipodérmica 20 GA en la jeringuilla, y se aspiraron en la jeringuilla 10 ml de una solución duodenal de modelo en ayunas (MFD) a 37°C. La solución MFD estaba compuesta de solución salina tamponada con fosfato (NaCl 82 mM, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 20 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 47 mM, pH 6,5, 290 mOsm/kg) que contenía taurocolato de sodio 14,7 mM (Fluka) y (Avanti Polar Lipids).

La solución MFD se preparó utilizando el procedimiento siguiente. En un matraz de 100 ml con fondo redondo se pesaron 0,788 g del taurocolato de sodio, que se disolvió luego en 5,0 ml de metanol HPLC ambiente (Burdick & Jackson). Se añadieron a esta solución 15,624 g de la 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina en cloroformo, suministrada por Avanti Polar Lipids como una solución de 20 mg/ml. Esta mezcla se mezcló luego concienzudamente por medio de un mezclador vorticial (Fisher Vortex Genie) y el disolvente se eliminó rápidamente por medio de un evaporador rotativo (Rotavapor RE121, Büchi), dejando una dispersión superficial blanca y seca que recubría el matraz. La dispersión superficial se reconstituyó luego con 200 ml de la solución salina tamponada con fosfato a 37°C.

La aguja se reemplazó luego con un filtro de jeringuilla de poli(difluoruro de vinilideno) de 13 mm, 0,45 µm (Scientific Resources, Titan), y la jeringuilla se agitó enérgicamente durante 30 s. Después de 30 s, se expulsaron 6 gotas de la solución y se suministró una muestra subsiguiente de 13 gotas a un tubo de ensayo. Después de expulsar la muestra, el émbolo de la jeringuilla se hizo retroceder para aspirar una burbuja de aire en la jeringuilla a fin de favorecer la mezcla subsiguiente y la jeringuilla se introdujo de nuevo en una rueda rotativa en un horno a 37°C. La muestra se diluyó en relación 1:1 con una solución que contenía una mezcla 60/40 de ascorbato de amonio al 1,7% en peso en acetonitrilo, y la concentración de compuesto se analizó por HPLC (Hewlett Packard 1090 HPLC, Phenomenex Ultracarb ODS 20, columna analítica, medición de absorbancia a 215 nm con un espectrofotómetro de red diódica). La solución remanente en la jeringuilla se mezcló por rotación sobre una rueda a 50 rpm en una cámara controlada por temperatura a 37°C.

Se tomaron muestras después de 5, 30, 60 y 180 minutos como se ha descrito arriba, se analizaron, y se calcularon las concentraciones de compuesto. Se encontró que la concentración de compuesto en el filtrado en función del tiempo transcurrido (tiempo = 0 cuando el material sólido del Ejemplo 1 se mezcla por primera vez con la solución acuosa) era 17 µgA/ml a los 5 min, 70 µgA/ml a los 10 min, 120 µgA/ml a los 30 min, 127 µgA/ml a los 60 min y 135 µgA/ml a los 180 min, y 38 µgA/ml a los 1200 min. (véase Tabla I, Ejemplo 9). Este resultado demostró que la dispersión amorfa sólida HPMCAS/Compuesto 1 produce rápidamente una concentración elevada de compuesto disuelto (al menos 12 veces mayor que su solubilidad en equilibrio de 9 µgA/ml) en el medio de disolución y esta concentración sobresaturada se mantuvo durante al menos 180 minutos. Cuando el compuesto cristalino se trituró y se sometió al mismo ensayo de disolución, se obtuvo una concentración máxima de Compuesto 1 de 10 µgA/ml (véase el Ejemplo Comparativo 1). A lo largo de los ejemplos, la expresión material triturado indica que el material se molió ligeramente a mano durante 60 segundos utilizando un mortero.

### Ejemplo 3

Este ejemplo describe un ensayo de disolución *in vitro* denominado el método “de centrifuga”. Este método se utilizó para comprobar la disolución del material producida esencialmente por el mismo método que el descrito en el Ejemplo 1 excepto que la concentración de Compuesto 1 se redujo por un factor de 2 a 66,5 mg de tal modo que la relación de compuesto a polímero era 1:1 (véase Ejemplo 7, Tabla I).

En una cámara de temperatura controlada a 37°C, se pesaron exactamente 1,8 mg de producto sólido del Ejemplo 1 en un tubo de microcentrífuga vacío (polipropileno, Sorenson Bioscience Inc.). La concentración máxima teórica del compuesto en solución (v.g., si se hubiera disuelto todo el compuesto) era 383 µgA/ml [1,8 mg de dispersión (1000 µg/1 mg) (0,5 µg compuesto/µg dispersión) (pureza de compuesto 0,764)/1,8 ml = 393 µgA/ml]. Este valor se denomina la concentración sobresaturada máxima teórica y se abrevia MSSC teórica. Se añadieron al tubo 1,8 ml de una solución salina tamponada con fosfato a 37°C (NaCl 8,2 mM, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 1,1 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 4,7 mM, pH 6,5, 290 mOsm/kg) que contenía taurocolato de sodio 14,7 mM (Fluka) y 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina 2,8 mM (Avanti Polar Lipids). Se cerró el tubo de centrifuga y se puso en marcha un cronómetro. Se mezcló luego el tubo continuamente a la máxima velocidad en un mezclador vorticial (Fisher Vortex Genie 2) durante 60 segundos. Se transfirió el tubo a una centrífuga (Marathon Modelo Micro A), se mantuvo en reposo sin perturbación alguna durante 6 minutos, y se centrifugó luego a 13.000 G durante 60 segundos. Se retiró una muestra de 25 µl del sobrenadante exento de sólidos en el tubo de centrifuga mediante una pipeta (Gilson Pipetman P-100) 10 minutos después de la puesta en marcha del cronómetro. Los sólidos contenidos en el tubo de centrifuga se suspendieron de nuevo mezclando la muestra continuamente en el mezclador vorticial durante 30 segundos. El tubo de centrifuga se devolvió a la centrífuga y se dejó en reposo sin perturbación alguna hasta que se tomó la muestra siguiente. Cada muestra se centrifugó, se muestreó y se resuspendió como se ha descrito previamente. Se diluyó cada muestra en relación 1:1 con una solución que contenía una mezcla 60/40 de ascorbato de amonio al 1,77% en peso/acetonitrilo, y se determinó la concentración de compuesto por HPLC (columna analítica Hewlett Packard 1090 HPLC, Phenomenex Ultracarb ODS 20, medición de absorbancia a 215 nm con un espectrofotómetro de red diódica). Se tomaron muestras después de 10, 30, 60, 180, y 1200 minutos como se ha descrito arriba, se analizaron y se calcularon las concentraciones de compuesto. La concentración de compuesto en la solución sobrenadante correspondiente a los tiempos arriba enumerados era 96, 121, 118, 125, y 40 µgA/ml, respectivamente. La composición y los datos de eficiencia se resumen en la Tabla I como Ejemplo 7. La concentración máxima de compuesto observada, 125 µgA/ml se designa como la concentración sobresaturada máxima de compuesto y se abrevia MSSC.

Tabla I

EJEMPLO NO.	Fármaco No.	Tipo de Polímero	Relación Fármaco: Polímero	Pulverizador	Método Analítico	MSSC Teór. (µg/ml)	MSSC (µg/ml)	C <sub>90</sub> (µg/ml)	C <sub>1200</sub> (µg/ml)	C <sub>180</sub> (µg/ml)
5	1	HPMCAS-MF	1:1	MINI	jeringa/filtro	500	120	117	14	120
6	1	HPMCAS-HF	1:1	MINI	jeringa/filtro	500	82	80	20	82
7	1	HPMCAS-MF	1:1	MICRO	centrífuga	383	125	118	40	125
8	1	HPMCAS-MF	1:1	MICRO	jeringa/filtro	500	120	116	100	120
9	1	HPMCAS-MF	1:0.5	MINI	jeringa/filtro	500	135	130	38	135
10	1	HPMCAS-MF	1:1	MICRO	jeringa/filtro	500	117	115	36	115
11	1	HPMCAS-MF	1:2	MICRO	jeringa/filtro	500	112	110	39	100
12	1	HPMCAS-MF	1:5	MICRO	jeringa/filtro	500	108	96	96	95
13	1	HPMCAS-MF	1:9	MICRO	jeringa/filtro	89	86	82	85	83
14	1	HPMCAS-MF	1:9	MINI	jeringa/filtro	545	520	333	520	399

## ES 2 287 971 T3

### Ejemplo 4

Una solución del compuesto y polímero se preparó disolviendo 200,0 mg de [R-(R\*,S\*)]-5-cloro-N-[2-hidroxi-3-(metoximetilamino)-3-oxo-1-(fenilmetil)propil]-1-H-indol-2-carboxamida (Compuesto 1) y 1,8 g de HP-MCAS-MF (Shin Etsu, que contenía 23,4% de metoxil, 7,2% de hidroxipropil, 9,4% acetil, 11,0% succinoil,  $PM = 8,0 \cdot 10^{-4}$ ,  $Mn = 4,4 \cdot 10^{-4}$ ) en 118 g de acetona de grado HPLC (Burdich & Jackson). La solución compuesto/polímero se secó luego por pulverización.

Se eliminó rápidamente el disolvente de la solución anterior por pulverización de la misma en el aparato de secado por pulverización representado en la Figura 2, el secador de Pulverización "micro". El material resultante era un polvo seco, blanco, sustancialmente amorfo.

### Ejemplos 5 a 14

Se prepararon dispersiones secadas por pulverización de Compuesto 1 ilustrativas de la invención, como se describe en el Ejemplo 1 (secador Mini Spray) o en el Ejemplo 4 (secador Micro Spray) excepto por lo indicado en la Tabla I. Las dispersiones se ensayaron por el método descrito en el Ejemplo 2 o el Ejemplo 3 como se indica en la Tabla I, y los resultados se recogen en la Tabla I.

### Ejemplos comparativos C1 a C4

Los ensayos del Compuesto 1 siguientes se realizaron para ayudar a la demostración de las solubilidades excelentes de las dispersiones de acuerdo con la invención con relación a las formas convencionales del Compuesto 1. Se condujeron ensayos de disolución utilizando el ensayo jeringuilla/filtro descrito en el Ejemplo 2 con cuatro materiales: 1) compuesto cristalino triturado solo (Ejemplo C1), 2) una dispersión sólida secada por pulverización de Compuesto 1 y PVAP (Ejemplo C2), 3) una dispersión sólida secada por pulverización de Compuesto 1 y HPMCP (Ejemplo C3), y 4) una dispersión sólida secada por pulverización del Compuesto 1 y PVP (Ejemplo C4). La composición de cada material y los resultados de los ensayos de disolución se enumeran en la Tabla II y deben compararse con los Ejemplos 5 a 14 de la Tabla I. Todas las dispersiones de HPMCAS exhibían concentraciones mucho mayores de compuesto disuelto (80 a 520  $\mu\text{gA/ml}$ ) que el compuesto cristalino solo (10  $\mu\text{gA/ml}$ ) y la concentración de compuesto incluso después de 1200 minutos era 20 a 520  $\mu\text{gA/ml}$ , al menos el doble de la solubilidad en equilibrio (a saber, 8 a 10  $\mu\text{gA/ml}$ ). Adicionalmente, puede verse que aunque las dispersiones compuestas de polímeros matriz distintos de HPMCAS (PVAP, HPMCP, PVP) exhiben sobresaturación, esta sobresaturación no se mantiene tan satisfactoriamente como en el caso de HPMCAS (los valores  $C_{1200}$  son aproximadamente iguales a la solubilidad en equilibrio (9 a 13  $\mu\text{gA/ml}$ ) mientras que los valores  $C_{1200}$  para las dispersiones de HPMCAS son generalmente 40 a 520  $\mu\text{gA/ml}$ ).

(Tabla pasa a página siguiente)

Tabla II. Ejemplos Comparativos para el Compuesto No. 1

Ejemplo No.	Comp. No.	Tipo de Polimero	Relación Compuesto: Polimero	Pulverización	Método de Ensayo de la Solución	MSSC Teór. (µgA/ml)	MSSC (µgA/ml)	C <sub>90</sub> (µgA/ml)	C <sub>1200</sub> (µgA/ml)	C <sub>180</sub> (µgA/ml)
C1	1	NONE	1:0	TRITURADO	jeringa/filtro	98	10	10	9	8.5
C2	1	PVAP	1:1	MINI	jeringa/filtro	500	104	82	9	17
C3	1	HPMCP	1:1	MINI	jeringa/filtro	500	127	123	13	106
C4	1	PVP	1:1	MINI	jeringa/filtro	500	133	125	13	114

## ES 2 287 971 T3

### Ejemplo 15

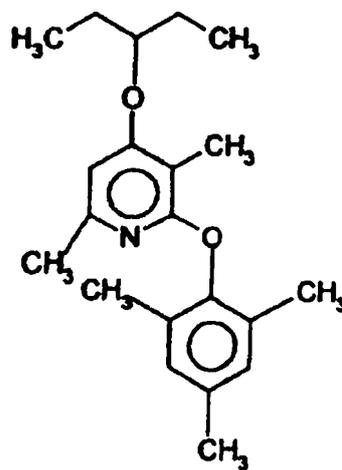
En este ejemplo, se preparó una dispersión amorfa sólida de Compuesto 1 utilizando un secador de pulverización relativamente grande que produce dispersiones a un ritmo de aproximadamente 0,5 a 1,0 g/min. Se preparó una solución compuesto/polímero disolviendo 6 g de Compuesto 1 y 3 g de HPMCAS-MF en 600 g de acetona. La solución compuesto/polímero se puso luego en un recipiente de presión que suministra la solución compuesto/polímero a un ritmo controlado a un secador de pulverización comercial. (Mobile Minor Hi-Tec para el Secador de Pulverización de Alimentación No Acuosa, fabricado por NIRO A/S, Soburg, Dinamarca).

El secador de pulverización Niro está constituido por un atomizador que se adapta a la parte superior de una cámara de secado. El atomizador es una tobera de dos fluidos. El gas de atomización era nitrógeno suministrado a la tobera a un caudal de 180 g/min. La solución Compuesto/polímero arriba descrita se suministró a la tobera a la temperatura ambiente a un régimen de 45 g/min. El gas de secado se suministró a la cámara de secado a través de un conducto de entrada que circunda la tobera de 2 fluidos. El gas de secado era nitrógeno calentado a 120°C y suministrado a la cámara de secado a 1500 s/min. El material secado por pulverización salía de la cámara con el gas de secado a través de conductos de transporte hasta entrar en un ciclón. En el extremo superior del ciclón existe una válvula de escape que permite el escape del nitrógeno y el disolvente evaporado. El material secado por pulverización se recogió en un cartucho. El material era un polvo seco, blanco, sustancialmente amorfo.

La dispersión se ensayó utilizando el método descrito en el Ejemplo 2. Se utilizó en este ensayo una cantidad suficiente de dispersión de tal modo que la concentración máxima teórica de Compuesto 1 (en caso de estar disuelto todo completamente) era 500  $\mu\text{gA/ml}$ . La concentración máxima observada de Compuesto 1 era 137  $\mu\text{gA/ml}$ . Noventa minutos después del comienzo de este ensayo, la concentración de Compuesto 1 era 130  $\mu\text{gA/ml}$  y al cabo de 1200 minutos la concentración era 22  $\mu\text{gA/ml}$ . La comparación de estos resultados con los del Ejemplo 9 de la Tabla I muestra que la dispersión producida en el secador de pulverización grande se comportaba análogamente a la producida en el secador de Pulverización Mini.

### Ejemplos 16 a 18

Dispersiones secadas por pulverización de Compuesto 2, 3,5-dimetil-4-(3'-pentoxi)-2-(2',4',6'-trimetilfen-oxi)piridina, cuya estructura se muestra a continuación, ilustrativo de la invención, se prepararon como se describe en el Ejemplo 1 (secador de Pulverización Mini), excepto por lo indicado en la Tabla III. Las dispersiones se ensayaron por el método descrito en el Ejemplo 3 e indicado en la Tabla III, recogiéndose los resultados en la Tabla III.



Compuesto 2

Tabla III

Ejemplo No.	Fármaco No.	Tipo de Polímero	Relación Fármaco: Polímero	Pulverizador	Método Analítico	MSSC Teór. (µgA/ml)	MSSC (µgA/ml)	C <sub>90</sub> (µgA/ml)	C <sub>1200</sub> (µgA/ml)	C <sub>180</sub> (µgA/ml)
16	2	HPMCASMF	1:9	MN	centrifuga	95	73	69	46	-
17	2	HPMCASMF	1:9	MN	centrifuga	105	103	92	63	-
18	2	HPMCASMF	1:2	MN	centrifuga	100	66	54	51	-

## ES 2 287 971 T3

### Ejemplos comparativos C5 y C6

Los ensayos siguientes del Compuesto 2 en forma cristalina, sea solo o triturado simplemente a mano (como se describe en el Ejemplo 2) con HPMCAS tienen por objeto servir de comparación para los Ejemplos 16 a 18 en la Tabla III. La composición de los materiales y los resultados de los ensayos de disolución se muestran en la Tabla IV. Se alcanzaron concentraciones de compuesto mucho mayores con las dispersiones de HPMCAS con relación al compuesto cristalino solo o mezclado (pero no dispersado) en HPMCAS. Esto demuestra que el compuesto debería dispersarse en forma amorfa en el HPMCAS de acuerdo con esta invención en lugar de triturar el compuesto cristalino con HPMCAS para alcanzar niveles altos de sobresaturación que se mantienen durante periodos de largo tiempo.

(Tabla pasa a página siguiente)

Tabla IV. Ejemplos Comparativos para el Compuesto No. 2

Ejem- plo No.	Comp. No.	Tipo de Polímero	Relación Compuesto: Polímero	Pulverizador	Método de Ensayo de Disolución	MSSC Teór. ( $\mu\text{gA/ml}$ )	MSSC ( $\mu\text{gA/ml}$ )	C <sub>90</sub> ( $\mu\text{gA/ml}$ )	C <sub>1200</sub> ( $\mu\text{gA/ml}$ )	C <sub>180</sub> ( $\mu\text{gA/ml}$ )
C5	2	NINGUNO	1:0	TRITURADO	centrifuga	100	18	18	13	---
C6	2	HPMCAS-HF	1:9	TRITURADO	centrifuga	85	12	12	---	---

Ejemplos 19 a 22

5 Dispersiones secadas por pulverización de Compuesto 3, 5-(2-(4-(3-bencisotiazolil)-piperazinil)etil)-6-cloro-oxindol(ziprasidona), representado a continuación, ilustrativas de la invención, se prepararon como se describe en el Ejemplo 1 (secador de Pulverización Mini) excepto por lo indicado en la Tabla V. Las dispersiones se ensayaron por el método descrito en el Ejemplo 3 como se indica en la Tabla V, recogándose los resultados en la Tabla V.

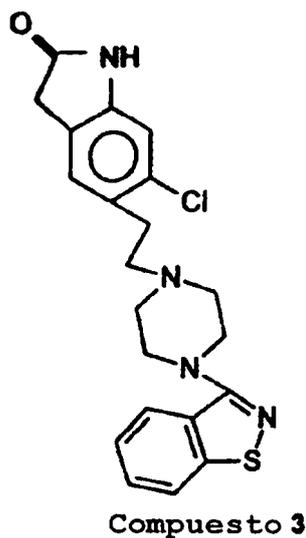


Tabla V

EJEMPLO NO.	Fármaco No.	Tipo de Polímero	Relación Fármaco: Polímero	Pulverizador	Método Analítico	MSSC Teór. (µgA/ml)	MSSC (µgA/ml)	C <sub>90</sub> (µgA/ml)	C <sub>1200</sub> (µgA/ml)	C <sub>180</sub> (µgA/ml)
19	3	HPMCAS-HF	1:9	MN	centrífuga	189	98	59	-	-
20	3	HPMCAS-HF	1:5	MN	centrífuga	162	101	40	11	-
21	3	HPMCAS-MF	1:9	MN	centrífuga	176	138	7	4	-
22	3	HPMCAS-LF	1:9	MN	centrífuga	151	105	12	-	-

\* La relación fármaco/polímero está basada en el peso total de sal hidrocianuro.

## ES 2 287 971 T3

### Ejemplos comparativos C7 y C8

Los ensayos siguientes del Compuesto 3 en forma cristalina solo y triturado con HPMCAS tienen por objeto servir de comparación para los Ejemplos 19 a 22 en la Tabla V. La composición de los materiales y los resultados de los ensayos de disolución se muestran en la Tabla VI. Las dispersiones de HPMCAS producían concentraciones mucho mayores de compuesto que el compuesto cristalino solo o el compuesto cristalino triturado a mano con HPMCAS, demostrando la excelente eficiencia de la composición de la invención y la importancia de dispersar el compuesto en HPMCAS en forma amorfa. Los resultados presentados en la Tabla 5 demuestran también que para las dispersiones del Compuesto 3, HPMCAS-HF mantiene una concentración mayor de compuesto (compárense los valores  $C_{90}$ ), en comparación con HPMCAS-MF y HPMCAS-LF.

15

(Tabla pasa a página siguiente)

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla VI. Ejemplos Comparativos para Compuesto No. 3

Ejem- plo No.	Com- pues- to No.	Tipo de Polímero	Relación Compuesto: Polímero	Pulverizador	Método de Ensayo de Disolución	MSSC Teór. (µgA/ml)	MSSC (µgA/ml)	C <sub>90</sub> (µgA/ml)	C <sub>1200</sub> (µgA/ml)	C <sub>180</sub> (µgA/ml)
C7	3	NINGUNO	1:0	TRITURADO	centrifuga	180	27	4	1	---
C8	3	HPMCAS-HF	1:5	TRITURADO	centrifuga	176	37	29	4	---

## ES 2 287 971 T3

### Ejemplo 23

5 Se preparó una dispersión de Compuesto 3 disolviendo 10 g de Compuesto 3 y 90 g de HPMCAS-HF en 2400 g de metanol. Esta solución compuesto/polímero se secó por pulverización utilizando el secador de pulverización Niro como se describe en el Ejemplo 15. La solución compuesto/polímero se suministró a la tobera de dos fluidos a la temperatura ambiente a un caudal de 25 g/min. Todas las restantes condiciones eran las mismas que las descritas en el Ejemplo 15.

10 Esta dispersión se ensayó utilizando el método descrito en el Ejemplo 3 (el método “de centrífuga”). Se ensayo suficiente dispersión para que la concentración del Compuesto 3 fuese 200  $\mu\text{gA/ml}$  si estuviera disuelto todo el compuesto. La concentración máxima de compuesto observada ( $C_{\text{max}}$ ) era 107  $\mu\text{gA/ml}$ . La concentración de compuesto al cabo de 90 minutos y 1200 minutos era 70  $\mu\text{gA/ml}$  y 32  $\mu\text{gA/ml}$ , respectivamente.

### 15 Ejemplo 24

Se realizó como sigue una comparación de la eficiencia de las dispersiones de la presente invención (secadas por pulverización) con las preparadas convencionalmente por evaporación lenta del disolvente. Se preparó una dispersión de la presente invención (Ejemplo 24) a partir de 500 gramos de solución compuesto/polímero que comprendía 0,2% en peso de Compuesto 3 y 1,8% en peso de HPMCAS-HF en metanol (grado USP-NF) utilizando el secador de pulverización Niro y el procedimiento descrito en el Ejemplo 23. Se recuperaron 5,8 gramos de dispersión secada por pulverización.

### 25 Ejemplos comparativos C9 y C10

Se preparó como sigue una dispersión convencional (Ejemplo C9) como sigue. Se pusieron 100 gramos de solución compuesto/polímero de la misma composición que la utilizada en el Ejemplo 24 en un matraz de 500 ml con fondo redondo. Se eliminó el disolvente de la solución a presión reducida a 40°C utilizando un evaporador rotativo. Al cabo de 30 minutos, el material parecía seco y se retiró del matraz por raspado. La dispersión convencional se mantuvo a vacío durante varias horas para eliminar cualesquiera trazas de disolvente. Se recuperaron 1,8 gramos de dispersión convencional.

35 Las dos dispersiones arriba descritas (Ejemplo 24 y Ejemplo C9) y el compuesto cristalino (Ejemplo Comparativo C10) se ensayaron utilizando el método de la centrífuga descrito en el Ejemplo 3. Los resultados de este ensayo se presentan en la Tabla VII. La dispersión preparada por secado mediante pulverización se comportaba mucho mejor que la dispersión preparada por evaporación rotativa convencional.

40

(Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

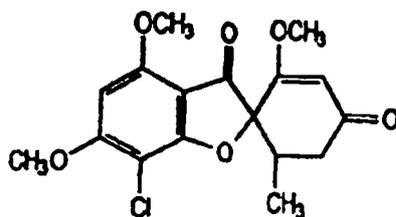
65

TABLA VII

Ejemplo No.	Com- pues- to No.	Tipo de Polímero	Relación Compuesto: Polímero	Equipo de Secado	Método de Ensayo de Disolución	MSSC Teór. (µgA/ml)	C <sub>3</sub> (µgA/ml)	C <sub>10</sub> (µgA/ml)	C <sub>20</sub> (µgA/ml)	C <sub>40</sub> (µgA/ml)
24	3	HPMCA S-HF	1:9	secador pulver. Niro	centrifuga	195	128	98	75	47
C9	3	HPMCA S-HF	1:9	evaporador rotativo	centrifuga	204	0	0	0	3.9
C10	3	NINGUNO	1:0	-	centrifuga	180	27	22	19	7

## Ejemplos 25 a 27

5 Dispersiones secadas por pulverización de Compuesto 4, griseofulvina, 7-cloro-4,6-dimetoxi-cumaran-3-ona-2-espiro-1'-(2'-metoxi-6'-metilciclohex-2'-en-4'-ona), representada a continuación, ilustrativas de la invención se prepararon como se describe en el Ejemplo 4 (secador de Pulverización Micro) excepto por lo indicado en la Tabla VIII. Las dispersiones se ensayaron por el método descrito en el Ejemplo 2 como se indica en la Tabla VIII, y los resultados se recogen en la Tabla VIII.



20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Compuesto 4

Tabla VIII

EJEMPLO NO.	Fármaco No.	Tipo de Polímero	Relación Fármaco: Polímero	Pulverizador	Método Analítico	MSSC Teór. (µg/ml)	MSSC (µg/ml)	C <sub>90</sub> (µg/ml)	C <sub>1200</sub> (µg/ml)	C <sub>180</sub> (µg/ml)
25	4	HPMCASMF	1:9	MORO	jeringa/filtro	200	185	175	125	175
26	4	HPMCASMF	1:4	MORO	jeringa/filtro	200	175	165	-	160

Ejemplo comparativo C11

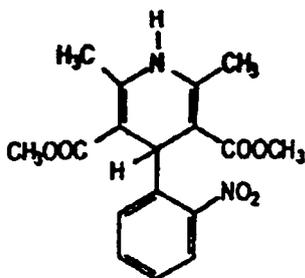
Este ejemplo muestra los resultados de un ensayo de disolución de Compuesto 4 en su forma cristalina en la Tabla IX para comparación con los Ejemplos 25 a 27, Tabla VIII. Se alcanzan concentraciones de compuesto mucho mayores con las dispersiones de HPMCAS que con el compuesto cristalino solo.

Tabla IX. Ejemplos Comparativos para Compuesto No. 4

Ejemplo No.	Com-puesto No.	Tipo de Polimero	Relación Compuesto: Polimero	Pulverizador	Método de Ensayo de Disolución	MSSC Teór. (µgA/ml)	MSSC (µgA/ml)	C <sub>60</sub> (µgA/ml)	C <sub>90</sub> (µgA/ml)	C <sub>180</sub> (µgA/ml)
C11	4	NINGUNO	1:0	TRITURADO	jeringa/filtro	200	18	17	15	---

## Ejemplo 28

Una dispersión secada por pulverización de Compuesto 5, nifedipina, éster dimetílico del ácido 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridina-carboxílico, cuya estructura se muestra a continuación, ilustrativo de la invención, se preparó como se describe en el Ejemplo 4 (secador de Pulverización Micro) excepto por lo indicado en la Tabla X. La dispersión se ensayó por el método descrito en el Ejemplo 2 como se indica en la Tabla X y los resultados se recogen en la Tabla X.



Compuesto 5

Tabla X

EJEMPLO NO.	Fármaco No.	Tipo de Polímero	Relación Fármaco: Polímero	Pulverizador	Método Analítico	MSSC Teór. (µgA/ml)	MSSC (µgA/ml)	C <sub>90</sub> (µgA/ml)	C <sub>1200</sub> (µgA/ml)	C <sub>180</sub> (µgA/ml)
28	5	HPMCASMF	19	MORO	jeringa/filtro	100	106	90	88	95

Ejemplo comparativo C12

Este ejemplo muestra los resultados de un ensayo de disolución de Compuesto 5 en su forma cristalina en la Tabla XI para comparación con el Ejemplo 28. Se alcanza una concentración de compuesto mucho mayor y se mantiene durante 1200 minutos con la dispersión de HPMCAS con relación al compuesto cristalino solo.

Tabla XI. Ejemplos Comparativos para el Compuesto No. 5

Ejemplo No.	Com-puesto No.	Tipo de Poli-mero	Relación Compuesto: Polímero	Pulveri-zador	Método de Ensayo de Disolución	MSSC Teór. (µgA/ml)	MSSC (µgA/ml)	C <sub>90</sub> (µgA/ml)	C <sub>1200</sub> (µgA/ml)	C <sub>180</sub> (µgA/ml)
C12	5	NINGUNO	1:0	TRITURADO	jeringa/filtro	100	19	18	19	19

## ES 2 287 971 T3

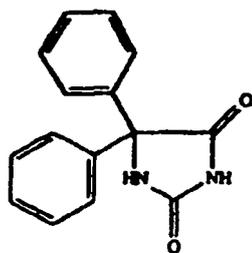
### Ejemplo 29 y ejemplos comparativos C13 y C14

Una comparación de la eficiencia de una dispersión de Compuesto 6, 5,5-difenilhidantoína (fenitoína), representada a continuación, y HPMCAS de la presente invención (secado por pulverización) con las preparadas convencionalmente por evaporación lenta del disolvente se realizó como sigue. Una dispersión de la presente invención (Ejemplo 29) se preparó a partir de 720 gramos de una solución compuesto/polímero preparada disolviendo 0,10% en peso de Compuesto 6 (Aldrich) y 0,90% en peso de HPMCAS-MF (Shin-Etsu) en acetona (grado HPLC). Esta solución compuesto/polímero se secó por pulverización utilizando el secador de pulverización Niro y el procedimiento descrito en el Ejemplo 23. Se recuperaron 6,8 gramos de dispersión secada por pulverización.

Se preparó una dispersión convencional (Ejemplo C13) a partir de 90 gramos de una solución compuesto/polímero de la misma composición que la utilizada en el Ejemplo 29 utilizando el procedimiento descrito para el Ejemplo Comparativo C9 excepto que el disolvente se evaporó a 30°C. Después de 30 minutos, el material recubría la superficie del matraz como una torta sólida y se retiró del matraz por raspado. Se recuperaron 0,9 gramos de producto.

Las dos dispersiones arriba descritas (Ejemplo 29 y Ejemplo Comparativo C13) y el compuesto cristalino (Ejemplo Comparativo C14) se ensayaron utilizando el método de la centrifuga descrito en el Ejemplo 3. Los resultados de este ensayo se presentan en la Tabla XII.

Los resultados muestran claramente que a lo largo de los primeros 40 minutos de disolución, las dispersiones de la presente invención alcanzan concentraciones de compuesto significativamente mayores que el compuesto cristalino (Ejemplo Comparativo C14) o la dispersión convencional (Ejemplo Comparativo C13).



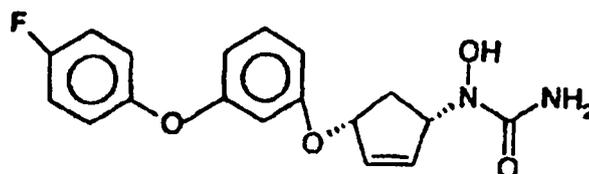
**Compuesto 6**

Tabla XII. Ejemplos Comparativos para el Compuesto No. 6

Ejemplo No.	Comp. No.	Polimero	Relación Compues- to: polimero	Pulveriza- dor	Método del Ensayo de Disolución	MSSC Teórica (µgA/ml)	C3 (µgA/ml)	C10 (µgA/ml)	C20 (µgA/ml)	C40 (µgA/ml)	C90 (µgA/ml)
29	6	HPMCAS -MF	1:9	Niro	centrifuge	96	97	96	90	97	99
C13	6	HPMCAS -MF	1:9	evap. rotativo	centrifuga	103	23	43	58	78	90
C14	6	NINGUNO	1:0		centrifuga	100	14	20	28	34	50

## Ejemplo 30 y ejemplo comparativo C15

Una dispersión secada por pulverización de Compuesto 7, (+)-N-{3-[3-(4-fluorofenoxi)fenil]-2-ciclopenten-1-il}-N-hidroxiurea, cuya estructura se muestra a continuación, ilustrativo de la invención se preparó como se describe en el Ejemplo 1 (secador de Pulverización Mini) excepto por lo indicado en la Tabla XIII. La dispersión, junto con el Compuesto 7 cristalino (Ejemplo Comparativo C15), se ensayaron por el método descrito en el Ejemplo 3 como se indica en la Tabla XIII y los resultados se recogen en la Tabla XIII. La concentración observada de Compuesto 7 era mucho mayor para la dispersión con relación al compuesto cristalino.



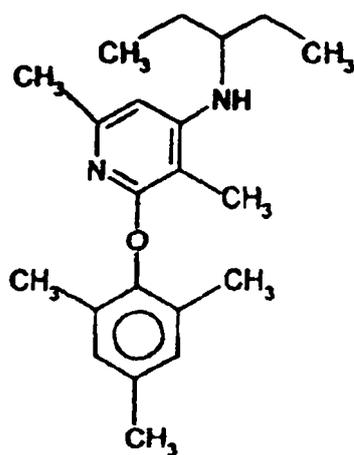
Compuesto 7

Tabla XIII

EJEMPLO NO.	Fármaco No.	Tipo de Polímero	Relación Fármaco:Polímero	Pulverizador	Método Analítico	MSSC Teór. (µgA/ml)	MSSC (µgA/ml)	C <sub>90</sub> (µgA/ml)	C <sub>1200</sub> (µgA/ml)	C <sub>180</sub> (µgA/ml)
30	7	HPMCAS-HF	1:9	MINI	centrifuga	1045	550	320	220	-

## Ejemplo 31 y ejemplo comparativo C16

Una dispersión secada por pulverización de Compuesto 8, [3,6-dimetil-2-(2,4,6-trimetilfenoxi)-piridin-4-il]-(1-  
5 etil-propil)-amina, representado a continuación, ilustrativa de la invención se preparó como se describe en el Ejemplo  
1 (secador de Pulverización Mini) excepto por lo indicado en la Tabla XIV. La dispersión, junto con el Compuesto 8  
cristalino (Ejemplo Comparativo C16) se ensayaron por el método descrito en el Ejemplo 3 y se incluyen en la Tabla  
XIV, recogándose los resultados en la Tabla XIV. La concentración observada de Compuesto 8 era mucho mayor para  
la dispersión con relación al compuesto cristalino.



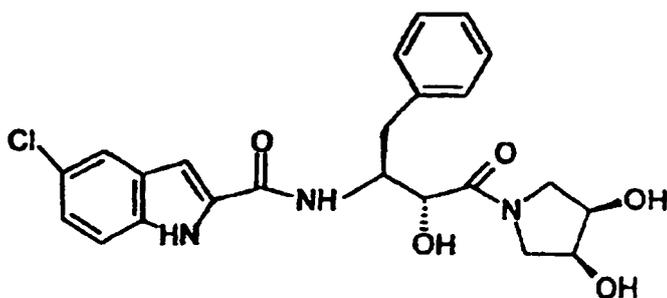
Compuesto 8

Tabla XIV

EJEMPLO NO.	Fármaco No.	Tipo de Polímero	Relación Fármaco: Polímero	Pulverizador	Método Analítico	MSSC Teór. (µgA/ml)	MSSC (µgA/ml)	C <sub>90</sub> (µgA/ml)	C <sub>1200</sub> (µgA/ml)	C <sub>180</sub> (µgA/ml)
31	8	HPMCAS-	1:2	MINI	centrífuga	477	467	405	167	--
C16	8	Ninguno	1:0	--	1:0	500	22	22	22	--

## Ejemplo 32 y ejemplo comparativo C17

Una dispersión secada por pulverización de Compuesto 9, 1H-indol-2-carboxamida, 5-cloro-N-[3-(3,4-dihidroxi-1-pirrolidinil)-2-hidroxi-3-oxo-1-(fenilmetil)propil]-, [R-[R\*,S\*-(cis)]]-, ilustrativo de la invención se preparó como se describe en el Ejemplo 1 (secador de Pulverización Mini) excepto por lo indicado en la Tabla XV. La dispersión, junto con el Compuesto 9 cristalino (Ejemplo Comparativo C17), se ensayaron por el método descrito en el Ejemplo 3 como se indica en la Tabla XV y los resultados se recogen en la Tabla XV. La concentración observada de Compuesto 9 era mucho mayor para la dispersión con relación al compuesto cristalino.



Compuesto 9

Tabla XV

EJEMPLO NO.	Fármaco No.	Tipo de Polímero	Relación Fármaco: Polímero	Pulverizador	Método Analítico	MSSC teor. (µgA/ml)	MSSC (µgA/ml)	C <sub>90</sub> (µgA/ml)	C <sub>200</sub> (µgA/ml)
32	9	HPMCASMF	11	MN	centrifuga	515	515	475	515
C17	9	Ninguno	10	-	centrifuga	500	194	158	194

## ES 2 287 971 T3

### Ejemplo 33

Este ejemplo demuestra que las dispersiones secadas por pulverización de Compuesto 1 y HPMCAS, cuando se dosifican por vía oral a perros beagle, proporcionan una exposición sistémica mayor del compuesto ( $C_{max}$  y AUC) que la observada después de dosificación de una suspensión acuosa de Compuesto 1 cristalino. Se dosificaron por vía oral las formulaciones siguientes:

Formulación A: Suspensión acuosa de compuesto cristalino 1 en metilcelulosa al 0,5%. Se dosificaron 5 mgA/kg a 2 ml/kg.

Formulación B: Solución del Compuesto 1 a 10 mgA/ml en polietilenglicol-400 (PEG-400). Se dosificaron 10 mg/kg a 1 ml/kg.

Formulación C: Suspensión acuosa de una dispersión 1:1 (p/p) Compuesto 1/HPMCAS, secada por pulverización a 2,5 mgA/ml en polisorbato-80 al 2%. Se dosificaron 3,7 mgA/kg a 2 ml/kg.

Formulación D: Cápsula (tamaño #2) que contiene 53,1 mgA de Compuesto 1 como una dispersión 1:1 (p/p) Compuesto 1/HPMCAS secada por pulverización. La composición de llenado de la cápsula se presenta en la Tabla XVI.

Formulación E: Cápsula (tamaño #0) que contiene 200 mgA de Compuesto 1 como una dispersión 2:1 (p/p) de Compuesto 1/HPMCAS secada por pulverización. La composición de llenado de la cápsula se presenta en la Tabla XVI.

Formulación F: Cápsula (tamaño #0) que contiene 200 mgA de Compuesto 1 como una dispersión 2:1 (p/p) de Compuesto 1/HPMCAS secada por pulverización. La composición de llenado de la cápsula se presenta en la Tabla XVI.

Se dosificaron perros después de una noche en ayunas, o después de una comida compuesta de 14 g de comida seca para perros, 8 g de aceite de oliva, y 50 ml de agua. Se recogió sangre (3 ml) de la vena yugular antes de la dosificación y 0,17, 0,5, 1, 2, 4, 7, 10, 24, 32, y 48 horas después de la dosificación.

A 100  $\mu$ l de una muestra de plasma se añadieron 5 ml de metil-terc-butil-éter (MTBE) y 1 ml de tampón de carbonato de sodio 500 mM (pH 9), y la muestra se agitó enérgicamente durante 1 min, después de lo cual se centrifugó durante 5 min. La porción acuosa de la muestra se congeló en un baño de hielo seco/acetona y la capa de MTBE se decantó y se evaporó en un evaporador vorticial a 55°C. La muestra se reconstituyó con 75  $\mu$ l de una fase móvil compuesta de 45% acetonitrilo, 55%  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  50 mM/trietilamina 30 mM (pH 3). El análisis se llevó a cabo por HPLC, utilizando una columna Waters Nova-Pak C-18 (3,9 mm x 150 mm), con una columna de guarda C18/5u, a una temperatura de 26°C, con un caudal de 1 ml/min. La detección se realizó por fluorescencia (longitud de onda de excitación 290 nm; longitud de onda de emisión 348 nm).

Los datos farmacocinéticos se presentan en la Tabla XVII.  $C_{max}$  es la concentración máxima observada de compuesto I en plasma, promediada para el número de perros dosificados con cada formulación. AUC 0- $\infty$  es el área media bajo la curva de concentración de Compuesto 1 en plasma en función del tiempo.

Estos datos demuestran que las dispersiones Compuesto 1/HPMCAS secadas por pulverización, cuando se dosifican por vía oral a perros beagle proporcionan una exposición sistémica de Compuesto 1 mayor que después de la dosificación de una suspensión acuosa del Compuesto 1 cristalino.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 287 971 T3

TABLA XVI

Componente	Formulación D	Formulación E	Formulación F
Compuesto 1/HPMCAS (1:1, p/p)	44%	–	–
Compuesto 1/HPMCAS (2:1, p/p)	–	60%	50%
Lactosa, flujo rápido	22%	15%	10,8%
Celulosa microcristalina <sup>1</sup>	18,8%	15%	32,2%
Almidón–glicolato de sodio <sup>2</sup>	8%	7%	5%
Lauril–sulfato de sodio	2%	2%	1%
Estearato de magnesio	1%	1%	1%
<sup>1</sup> Avicel–102 <sup>®</sup>			
<sup>2</sup> Explotab <sup>®</sup>			

TABLA XVII

Farmacocinética de los caninos después de dosificación oral de formulaciones del Compuesto 1. Los caninos se mantuvieron en estado de ayunas, excepto donde se indica.

Formulación	Dosis <sup>1</sup>	n <sup>2</sup>	C <sub>max</sub> (µM)	AUC <sub>0–∞</sub> (µMxhr/ml)	% Biodisponibilidad <sup>3</sup>
<b>A</b>	<b>5mgA/kg</b>	<b>2</b>	<b>0.3</b>	<b>1.3</b>	<b>2.0</b>
<b>B</b>	<b>10mgA/kg</b>	<b>4</b>	<b>11.8</b>	<b>92.9</b>	<b>72.5</b>
<b>C</b>	<b>3.7mgA/kg</b>	<b>4</b>	<b>4.9</b>	<b>17.1</b>	<b>35.0</b>
<b>D</b>	<b>53.1 mgA</b>	<b>3</b>	<b>3.3</b>	<b>15.8</b>	<b>31.0</b>
<b>E</b>	<b>200 mgA</b>	<b>4</b>	<b>9.1</b>	<b>76.3</b>	<b>33.4</b>
<b>F</b>	<b>200 mg A</b>	<b>4</b>	<b>9.0</b>	<b>82.4</b>	<b>45.6</b>
<b>E(fed)</b>	<b>200 mg A</b>	<b>4</b>	<b>7.6</b>	<b>182.5</b>	<b>109.5</b>
<sup>1</sup> Para propósitos de comparación, el peso medio de los perros beagle utilizados en este estudio era aproximadamente 10 kg. <sup>2</sup> Número de perros estudiados <sup>3</sup> Con relación a una dosis intravenosa de 10 mgA/kg administrada a un grupo de perros separado					

Ejemplo 34

Este ejemplo demuestra que la dosificación de una dispersión secada por pulverización de ziprasidona/HPMCAS a los perros da como resultado una exposición sistémica mayor a ziprasidona que la observada después de dosificación de ziprasidona cristalina. La exposición sistémica se midió como el área bajo la curva de concentración de ziprasidona en plasma frente al tiempo (AUC).

## ES 2 287 971 T3

En dos ocasiones, después de una noche en ayunas, se dosificaron cinco perros beagle con 20 mgA de ziprasidona en (a) una cápsula que contenía una dispersión 9:1 de HPMCAS-MF/ziprasidona secada por pulverización, o (b) una cápsula que contenía una formulación de polvo de ziprasidona cristalina (30,2% de hidrócloruro de ziprasidona, 58,6% de lactosa hidratada, 10% de almidón pregelatinizado, 1,25% de estearato de Mg). Después de la administración de la cápsula, se proporcionaron a los perros 50 ml de agua mediante sonda esofágica. El agua y la comida se suprimieron hasta 8 horas después de la dosificación.

Antes de la dosificación, y al cabo de 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, y 8 horas después de la dosificación, se tomaron muestras de sangre, y se recogió el plasma. Se ensayó la concentración de ziprasidona utilizando un ensayo HPLC. La fase móvil estaba constituida por NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,005 M)/acetonitrilo 40/60 acuoso, y la columna era una columna CN-Chrome, 5 µ, CN+NP, 25 cm x 4,6 mm (ES Industries). El caudal era 1,5 ml/min, y la detección se realizó a 315 nm.

Para la cápsula que contenía ziprasidona cristalina, el valor AUC (0-inf.) medio observado era 561,6 ngxh/ml. Para la cápsula que contenía la dispersión ziprasidona/HPMCAS, el valor AUC medio era 1056 ngxh/ml.

### Referencias citadas en la descripción

*Esta lista de referencias citada por la solicitante se da únicamente para comodidad del lector. La misma no forma parte del documento de patente Europea. Aun cuando se ha tomado gran cuidado en la recopilación de las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la EPO rechaza cualquier responsabilidad a este respecto.*

### Documentos de patente citados en la descripción

- US 4983593 A
- US 5456923 A
- WO9639385 A
- JP 6001349 W
- WO9505360 A
- WO9533750 A
- US 4385078 A, Onda

### Bibliografía no perteneciente a patentes citada en la descripción

- FORD, J. L. *Pharm Acta Helv.*, 1986, vol. 61, 3 [0004]
- WAN *et al.* *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1992, vol. 18 (9), 997-1011 [0005]
- TAKEICHI *et al.* *Chem. Pharm. Bull.*, 1990, vol. 38 (9), 2542-2546 [0009]
- BABA *et al.* *Chem. Pharm. Bull.*, 1990, vol. 38 (9), 2542-2446 [0009]
- T. YAMAGUCHI *et al.* *Yakuzaigaku*, 1993, vol. 53 (4), 221-228 [0010]
- PETER E. WELLING. *Pharmacokinetics Proceeded and Mathematics. ACS Monograph*, 1986, 185 [0020]
- TEZUKA *et al.* *Carbohydrate Research*, 1991, vol. 222, 255-259 [0040]
- PERRY'S. *Chemical Engineers' Handbook. McGraw-Hill Book Co*, 1984, 20-5420-57 [0050]
- MARSHALL. *Atomization and Spray-Drying. Chem. Eng. Prog. Monogr. Serries*, 1954, vol. 50, 2 [0050]

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una dispersión sólida secada por pulverización, dispersión que comprende un fármaco moderadamente soluble en agua y HPMCAS en donde la relación en peso de fármaco a HPMCAS es de 1/0,4 a 1/20; estando dicho fármaco dispersado molecularmente y en estado amorfo en dicha dispersión;

satisfaciendo dicha dispersión cualquiera de los ensayos siguientes:

(a) proporcionar una concentración máxima de dicho fármaco en MFD (fluido modelo duodenal en ayunas) que es al menos 1,5 veces mayor con relación a una composición de control;

en donde MFD es agua que es 82 mM en NaCl, 20 mM en Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 47 mM en KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 14,7 mM en taurocolato de sodio y 2,8 mM en 1-palmitoil-2-oleoil-glicero-3-fosfocolina para dar un pH de la solución de aproximadamente 6,5 y una presión osmótica de aproximadamente 290 mOsm/kg, o bien

(b) alcanzar, *in vivo*, una concentración máxima de fármaco observada en sangre (C<sub>max</sub>), que es al menos 1,25 veces mayor con relación a una composición de control,

en donde la composición de control es idéntica a la composición de ensayo excepto que comprende fármaco puro en su forma de equilibrio y no comprende HPMCAS, o el HPMCAS está reemplazado por una cantidad igual de diluyente sólido inerte no adsorbente tal como celulosa microcristalina, y la composición de ensayo y la composición de control se ensayan en condiciones iguales o normalizadas, tales como 500 ml de MFD, velocidad de paleta de 100 rpm y 37°C.

2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha concentración máxima de dicho fármaco en MFD es al menos tres veces mayor con relación a una composición de control.

3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicha concentración máxima de dicho fármaco en MFD es al menos cinco veces mayor con relación a una composición de control.

4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la concentración de fármaco en MFD disminuye hasta no menos de 25% de la concentración sobresaturada máxima durante los 15 minutos siguientes al tiempo en el que se alcanza la concentración sobresaturada máxima.

5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ambiente *in vivo* es el tracto gastrointestinal.

6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho fármaco tiene una relación de dosis a solubilidad en agua mayor que 100.

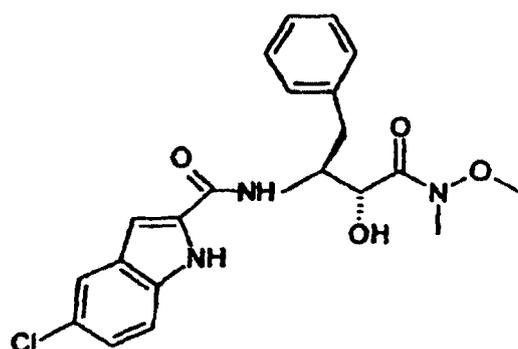
7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho fármaco es cristalino cuando no está dispersado.

8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho fármaco es amorfo cuando no está dispersado.

9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha dispersión se encuentra en la forma de partículas menores que 100 μm de diámetro.

10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho fármaco es un inhibidor de glucógeno-fosforilasa.

11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicho inhibidor de glucógeno-fosforilasa es



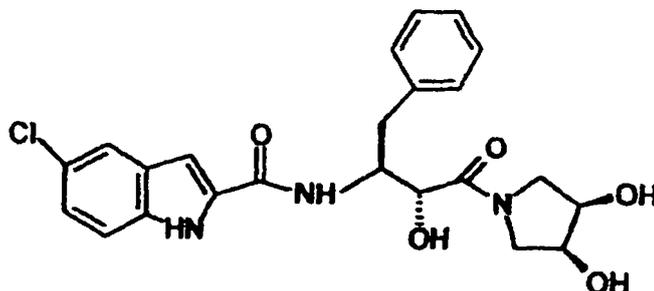
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicho inhibidor de glucógeno-fosforilasa es

5

10

15



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

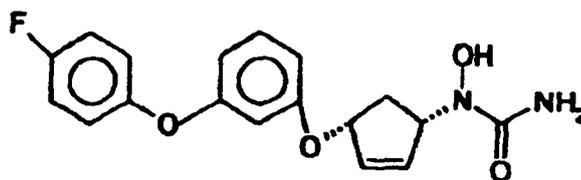
20

13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho fármaco es un inhibidor de 5-lipoxigenasa.

14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicho inhibidor de 5-lipoxigenasa es

25

30



35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho fármaco es un inhibidor de CRH.

16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicho inhibidor de CRH es

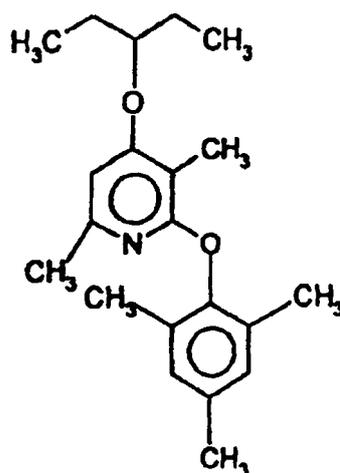
40

45

50

55

60



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

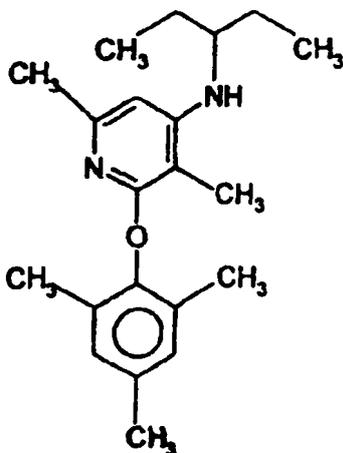
17. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicho inhibidor de CRH es

5

10

15

20



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

18. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho fármaco es un antipsicótico.

19. Una composición de acuerdo con la reivindicación 18, en donde dicho antipsicótico es ziprasidona.

30

20. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho fármaco se selecciona de griseofulvina, nifedipina, y fenitoína.

21. Un proceso para preparación de una dispersión sólida secada por pulverización de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

35

A. formar una solución que comprende (i) HPMCAS, (ii) un fármaco moderadamente soluble en agua, y (iii) un disolvente en el cual son solubles tanto (i) como (ii); y

B. secar dicha solución por pulverización, formando con ello partículas secadas por pulverización que tienen un diámetro medio menor que 100  $\mu\text{m}$ ,

40

en donde la relación en peso de fármaco a HPMCAS es de 1/0,4 a 1/20.

22. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde la concentración de fármaco en dicho disolvente es menor que 20 g/100 g de disolvente.

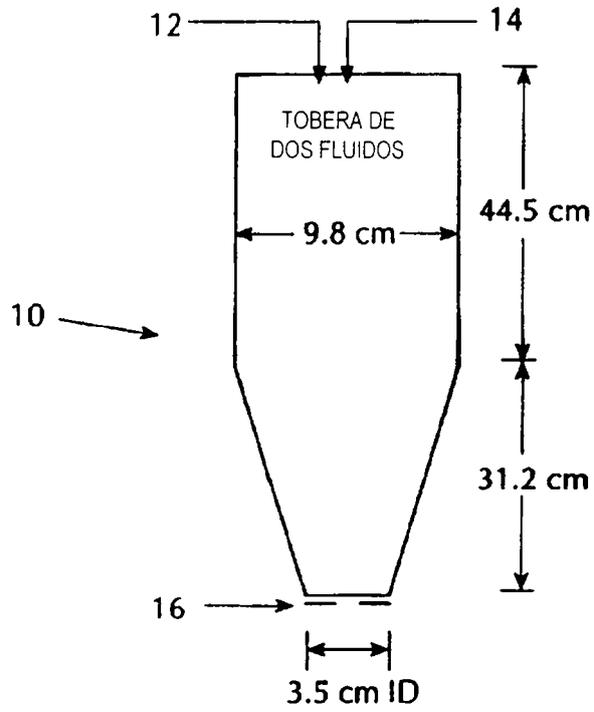
45

50

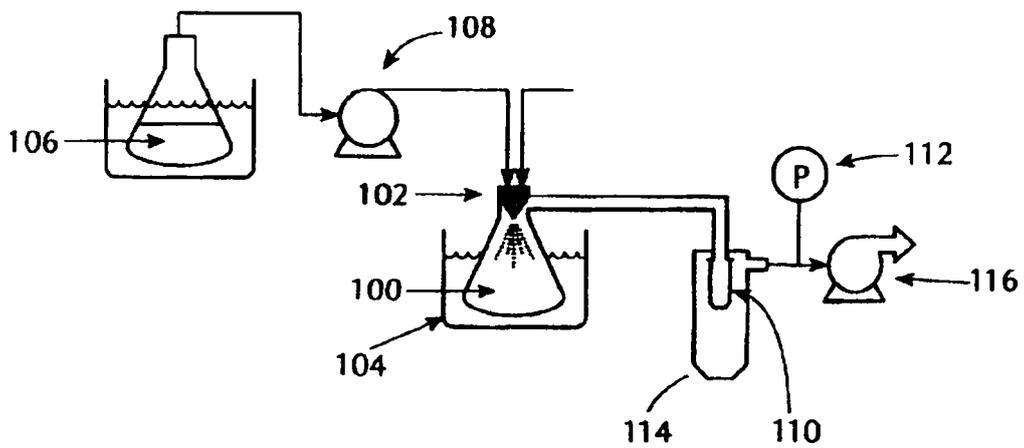
55

60

65



**FIG. 1**



**FIG. 2**