(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 974 300**

(51) Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)
A61P 5/24 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2019 PCT/EP2019/056303**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.09.2019 WO19175253**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2019 E 19711866 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2023 EP 3765024**

(54) Título: **Formulación farmacéutica novedosa que comprende antagonistas del receptor dual NK-1/NK-3**

(30) Prioridad:

14.03.2018 US 201862642622 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.06.2024

(73) Titular/es:

KANDY THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
400 South Oak Way
Reading, Berkshire RG2 6AD, GB

(72) Inventor/es:

TROWER, MIKE;
KERR, MARY;
ELDER, DAVID;
LAZARO, MONICA y
BUSH, DEREK

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

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

Formulación farmacéutica novedosa que comprende antagonistas del receptor dual NK-1/NK-3

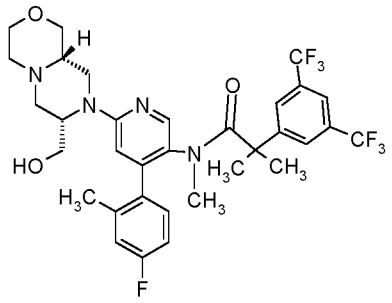
Campo de la invención

Esta invención se refiere a nuevas Formulaciones farmacéuticas que contienen antagonistas del receptor dual NK-1/NK-3, que incluyen específicamente 2-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-*N*-{4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[(7*S*,9a*S*)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il]-3-piridinil}-*N*,2-dimetilpropanamida, procedimientos de preparación de los mismos y su uso en terapia médica.

Antecedentes de la invención

Las taquiquininas pertenecen a una familia de péptidos cortos que se distribuyen ampliamente en el sistema nervioso central y periférico de los mamíferos (Bertrand y Geppetti, Trends Pharmacol. Sci. 17: 255-259 (1996)). Comparten la secuencia C-terminal común Fe-Xaa-Gly-Leu-Met-NH2. Las tres taquiquininas principales son Sustancia P(sP), Neuroquinina A (NKA) y Neuroquinina B (NKB) con afinidad preferencial por tres subtipos de receptores distintos, respectivamente, denominados Neuroquinina (NK) -1, NK-2 y NK-3.

Los compuestos que muestran afinidad selectiva simultáneamente a los receptores NK-1 y NK-3 se denominan antagonistas del receptor dual NK-1/NK-3. Por ejemplo, 2-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-N-{4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[(7S,9aS)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil}-N,2-dimetilpropanamida (Compuesto A), que tiene la siguiente estructura:



(Compuesto A)

se ha encontrado que es eficaz como antagonista del receptor dual NK-1/NK-3..

El Compuesto A también se conoce en forma cristalina anhidra. Así, el Compuesto A en una forma cristalina anhidra se describe en el documento WO2011023733, por ejemplo, que tiene 2 ángulos theta que ocurren en 4,3±0,1, 7,9±0,1, 9,8±0,1, 10,7±0,1, 10,8±0,1, 13,3±0,1, 14,0±0,1, 15,1±0,1 grados, que corresponden respectivamente al espaciado d en 20,4, 11,1, 9,0, 8,3, 8,2, 6,6, 6,3 y 5,9 Angstroms (Å) (en adelante “Forma 1”).

El Compuesto A o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, incluida su Forma 1 cristalina, son conocidos, entre otras cosas, por ser útiles en el tratamiento de enfermedades de hormonas sexuales, incluidos los sofocos (WO 2016/184829).

Es esencial que, cuando se administre a un sujeto que lo necesite, el Compuesto A llegue al sitio de acción en una cantidad y durante un tiempo, según lo definido por la exposición farmacocinética (PK), que sea suficiente para que se produzca un efecto terapéutico. mientras que el nivel de exposición del Compuesto A no es demasiado alto como para que pueda provocar reacciones adversas inducidas por el tratamiento. Por lo tanto, existen dos parámetros clave relacionados con la farmacocinética del Compuesto A para garantizar que una dosis de este fármaco administrada a un paciente alcance de manera constante los niveles de exposición de modo que produzca el efecto terapéutico deseado y minimice el potencial de efectos adversos. Primero está la variabilidad farmacocinética, que es una medida de la variación en las exposiciones logradas con la misma dosis de un fármaco. La variabilidad farmacocinética, que normalmente se mide como el coeficiente de variación como porcentaje (CV%), debe ser baja, de modo que cuando se administra una dosis determinada de un fármaco, los niveles plasmáticos (tanto la concentración plasmática máxima que alcanza un fármaco [Cmax] como la exposición [El área bajo la curva [AUC]] en los sujetos es similar. Ciertamente, el% de CV alcanzado para estas medidas con cualquier dosis dada de un medicamento en particular debe ser típicamente <50%. En segundo lugar, está la biodisponibilidad del Compuesto A, que define la proporción de un fármaco de una forma de dosificación administrada que llega a la circulación sistémica y por lo tanto dicta el nivel de exposición al fármaco La biodisponibilidad conseguida con una dosis de un fármaco particular cuando se administra a un sujeto necesita poder alcanzar los niveles terapéuticos deseados de exposición.

Se sabe que la Formulación de un fármaco (forma de dosificación), es decir, el proceso mediante el cual el fármaco activo se combina con otras sustancias químicas inactivas diferentes (excipientes), para producir un fármaco final

puede influir en estos dos parámetros PK críticos. Sin embargo, tales Formulaciones también necesitan mantener la estabilidad del fármaco activo idealmente en condiciones ambientales para un almacenamiento a largo plazo. El mantenimiento de la estabilidad del fármaco activo es, por tanto, el tercer parámetro clave necesario para el desarrollo de una nueva Formulación de fármaco.

Anteriormente, Compuesto A como Forma 1, se formuló para administración oral como formas farmacéuticas sólidas de producto farmacéutico y se administraron a sujetos humanos en estudios clínicos de Fase 1 y 1b/2.

Los datos farmacocinéticos de una Formulación de dosis sólida en comprimidos administrados como dosis orales únicas de 100 mg o 200 mg del Compuesto A (Forma 1) a 16 voluntarios sanos, hombres y mujeres en un estudio de Fase 1, se resumen en la Tabla 1. Los resultados revelaron un nivel inaceptable de variabilidad de PK medido por CV% que varió de 69,9% a 120%, y altas proporciones de parámetros de PK mínima y máxima que varían de 9,8 a 20,1.

Tabla 1. Datos farmacocinéticos de un ensayo clínico de fase 1 de dosis única con Compuesto A (Forma 1) utilizando un medicamento en forma de comprimido de dosis sólida

Forma de Desarrollo: Formas cristalinas anhidra (Forma 1)

Poblaciones del estudio: Hombres y Mujeres Sanos Voluntarios

Formulación	Parámetro PK	Dosis (mg)	N	Media Geométrica	CV%	Mínimo (Min)	Máximo (Max)	Relación (Max:Min)
Comprimido sólido^ dosis (dosis única)	Cmax (ng/mL)	100	16	880	**101**	120	2411	20,1
		200		795	**120**	169	2268	13,4
	AUC_{0-24} (ng.hr/mL)	100		3309	**69,9**	679	6625	9,8
		200		4424	**76,3**	1237	12937	10,5

Clave: CV% = Porcentaje del Coeficiente de Variación

^ Mezcla en polvo del Compuesto A en forma cristalina anhidra (Forma 1) que se ha comprimido para obtener un medicamento en comprimidos.

Se llevó a cabo un segundo estudio clínico de Fase 1b/2 que incluyó la dosificación repetida de una Cápsula de gelatina dura sólida Dosis adicional Formulación del Compuesto A (Forma 1) en mujeres post-menopáusicas que experimentan síntomas vasomotores de moderados a graves. Los dosis investigados fueron 50, 100, 150 y 300 mg, administrados por vía oral una vez al día durante 14 días. Había 13 o 15 sujetos por grupo de Dosis. Todas las dosis se administraron utilizando la cápsula Formulación de 50 mg. Para lograr un dosis unitario superior a 50 mg, se administraron concomitantemente múltiplos apropiados de cápsulas a los pacientes de cada uno de los grupos de Dosis. Los resultados de PK en estado estacionario después de 14 días de dosificación se presentan en la Tabla 2. Una vez más, se observó un nivel inaceptablemente alto de variabilidad PK en este estudio repetido de Dosis con el producto farmacéutico de dosis sólida de cápsula dura, medido por CV% que varió de 64,7% a 131,2%, y ratios elevados de PK Mínimo y Máximo Parámetro que van de 6,1 a 36,5.

Tabla 2. Datos farmacocinéticos en estado estacionario de un ensayo clínico repetido de fase 1b/2 de dosis con Compuesto A (Forma 1) utilizando un producto farmacéutico en dosis de gelatina dura

Forma de Desarrollo: Formas cristalinas anhidra (Forma 1)

Poblaciones de estudio: Mujeres post-menopáusicas que experimentan síntomas vasomotores de moderados a graves

Formulación	Parámetro PK	Dosis (mg)	N	Media Geométrica	CV%	Mínimo (Min)	Máximo (Max)	Relación (Max:Min)
Dosis de cápsula de gelatina sólida (Estado estable Día 14)	Cmax (ng/mL)	50	15	522	87,9	142	1544	10,9
		100	14	841	107,2	181	3856	21,3
		150	15	1188	131,2	208	5903	28,4
		300	13	2852	116,5	237	8653	36,5

Forma de Desarrollo: Formas cristalinas anhidra (Forma 1)								
	AUC_{0-24} (ng,hr/mL)	50	15	2342	64,7	915	5540	6,1
		100	14	3542	86,3	778	10938	14,1
		150	15	5164	88,7	1564	16163	10,3
		300	13	14823	99,7	2457	79685	32,4

Clave: CV% = Porcentaje del Coeficiente de Variación

^ Mezcla en polvo del Compuesto A en forma cristalina anhidra (Forma 1) que ha sido encapsulada en una cápsula de gelatina dura. La composición específica de una Formulación de dosificación de Cápsula de gelatina dura sólida que contiene 50 mg del Compuesto A se proporciona en la Tabla 3.

Las evaluaciones de eficacia demostraron que la "máxima eficacia" en este estudio de fase 1b/2 se logró con un medicamento de gelatina dura Dosis una vez al día de 150 mg del Compuesto A (que requieren tres cápsulas de gelatina dura de 50 mg). La dosificación repetida una vez al día de 150 mg del Compuesto A dio una exposición a Media Geométrica AUC_{0-24} de 5164 ng.hr/ml del fármaco en el Día 14.

Tabla 3. Composiciones de la dosis de Formulación de la cápsula de gelatina dura sólida que contiene 50 mg del Compuesto A [Forma 1] administrado en el estudio Fase 1b/2.

Ingredientes	**Cantidad por Cápsula (mg)**	**Funcionalidad**
Compuesto A (Forma 1)	50,00	Activo
Ingredientes intragranulares		
Monohidrato de Lactosa (Rocío en Seco)	47,10	Agente de Relleno
Celulosa Microcristalina, (Avicel PH-101)	33,04	Agente de Relleno
Hipromelosa 2910	5,55	Aglutinante
Croscarmelosa Sódica	1,67	Desintegrante
Agua Purificada (removida durante el procesamiento)	22,22	Solución de Granulado
Ingredientes extragranulares		
Lactosa Anhidra(super Tab 21AN)	21,89	Agente de Relleno
Celulosa Microcristalina (PH-102)	35,00	Agente de Relleno
Croscarmelosa Sódica	5,25	Desintegrante
Estereato de Magnesio	1,75	Agente Lubricante
Total (intra y extra granular)	201,25	
Cápsula de gelatina dura vacía, tamaño 2, blanco opaco/opaco	1 unidad	Cuerpo de la cápsula

A pesar de que se alcanzaron niveles de exposición al fármaco que fueron eficaces en el estudio clínico de Fase 1b/2, ninguna de estas Formulaciones sólidas de Dosis del Compuesto A es adecuada para un desarrollo clínico posterior debido a la altísima variabilidad farmacocinética observada en estos sujetos humanos.

Por lo tanto, existe la necesidad de una Formulación farmacéutica novedosa del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que proporcione una variabilidad reducida de la PK en el sujeto humano, reduciendo así la probabilidad de que se alcancen exposiciones muy altas al fármaco en pacientes individuales y asegurando un medicamento mucho más seguro; además de evitar exposiciones demasiado bajas que significarían que los pacientes no reciben una Dosis terapéuticamente beneficiosa del Compuesto A. Dichas Formulaciones deben

tener también suficiente biodisponibilidad para poder alcanzar niveles terapéuticos de exposición plasmática del Compuesto A. Además, dichas Formulaciones deben proporcionar una buena estabilidad del Compuesto A durante la fabricación y posterior distribución y almacenamiento a largo plazo del medicamento.

Una cápsula de gelatina blanda Formulación podría proporcionar un enfoque para abordar estas necesidades. Sin embargo, los expertos en la técnica saben que formular fármacos en solución para encapsularlos en una cápsula de gelatina blanda puede ser un desafío y puede presentar muchos problemas (Gullapalli, 2010). Estos desafíos incluyen la migración de los componentes de la gelatina blanda entre la formulación, la cáscara y los ambientes externos; tampoco debe haber incompatibilidades físicas y químicas entre los componentes. Además, puede ser difícil identificar matrices líquidas en las que un ingrediente activo sea suficientemente soluble para disolver la Dosis diana deseada en un volumen adecuadamente pequeño para encapsularlo para la administración oral; que no se precipita durante el proceso de fabricación, tras el almacenamiento durante la vida útil requerida, al contraerse con el entorno acuoso (disolución) ni una vez administrado in vivo. Además, puede ser problemático identificar Formulaciones en las que los fármacos son estables para el almacenamiento a largo plazo encapsulados en las cápsulas blandas de gelatina, ya que son susceptibles a la inestabilidad tanto hidrolítica como oxidativa.

Estos desafíos técnicos se han superado inesperadamente y las Formulaciones según la presente invención abordan los tres parámetros clave descritos anteriormente.

En particular, la presente divulgación se basa, entre otras cosas, en nuestro descubrimiento inesperado de nuevas Formulaciones del Compuesto A que proporcionan una variabilidad de PK notablemente reducida del Compuesto A y que pueden alcanzar niveles terapéuticos de exposición al plasma. Además, se descubrió que tales Formulaciones solubilizan eficazmente el Compuesto A en un volumen adecuado para la administración oral y exhiben estabilidad de almacenamiento a largo plazo en condiciones ambientales sin recristalización, precipitación o separación de fases.

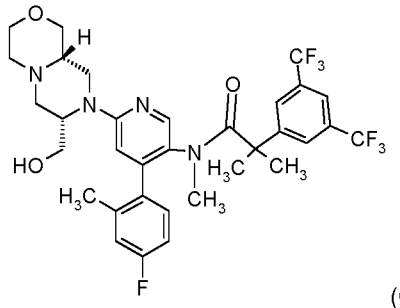
Compendio de la invención

La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas.

Cualquier referencia en la descripción a procedimientos de tratamiento y a usos para la fabricación de un medicamento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

La presente invención proporciona, entre otras cosas, una formulación de cápsula de gelatina blanda que comprende:

(a) 2-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-N-{4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[(7S,9aS)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino [2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil}-N,2-dimetilpropanamida (Compuesto A):



(Compuesto A)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) al menos un solubilizante seleccionado de caprilocaproil polioxil-8 glicéridos, monocaprilocaprato de glicerol, aceite de ricino polioxil 35, polisorbato 80 o mezclas de los mismos.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona una formulación de cápsula de gelatina blanda, que comprende:

(a) Compuesto A; y

(b) al menos un solubilizante seleccionado de caprilocaproil polioxil-8 glicéridos, monocaprilocaprato de glicerol, aceite de ricino polioxil 35, polisorbato 80 o mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, el Compuesto A se encuentra en forma cristalina. En algunas realizaciones, el Compuesto A está en Forma 1 cristalina anhidra. En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica comprende además un

antioxidante. En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica comprende además un emulsionante.

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona un kit farmacéutico, que consiste en un primer paquete que comprende la Formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y un segundo paquete que comprende uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad o afección descrita en este documento, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz del Compuesto A.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona una Formulación farmacéutica descrita en este documento para su uso para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección descrita en este documento.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona una Formulación farmacéutica descrita en este documento para su uso en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección descrita en este documento.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona una combinación de una Formulación farmacéutica descrita en este documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales para su uso para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección descrita en este documento.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona el uso de una Formulación farmacéutica descrita en este documento en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o afección descrita en este documento.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona el uso de una Formulación farmacéutica descrita en este documento en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o afección descrita en este documento.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona el uso de la combinación de una Formulación farmacéutica descrita en este documento y uno o más agentes terapéuticos adicionales en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o afección descrita en este documento.

En algunas realizaciones, la enfermedad es una enfermedad dependiente de hormonas sexuales. En algunas realizaciones, la enfermedad son los sofocos. En algunas realizaciones, la enfermedad es una enfermedad relacionada con el peso. En algunas realizaciones, la enfermedad es una enfermedad relacionada con la leptina. En algunas realizaciones, la enfermedad es un trastorno del embarazo. En algunas realizaciones, la afección es uno o más síntomas de la perimenopausia, la menopausia o la posmenopausia. En algunas realizaciones, la afección es la ganancia patológica de exceso de grasa corporal y/o exceso de peso corporal, diabetes, sofocos, sudores nocturnos, despertar durante la noche. En algunas realizaciones, la afección es uno o más síntomas de la andropausia.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento para preparar Formulaciones según la invención mezclando el ingrediente activo con al menos un excipiente.

Otro aspecto de la invención es proporcionar un procedimiento para producir una cápsula de gelatina blanda que comprende las etapas de proporcionar un cuerpo blando para la cápsula de gelatina, mezclar una Formulación que comprende el Compuesto A o sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un excipiente, y encapsular la Formulación líquida en el cuerpo blando de la cápsula de gelatina.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción. En la especificación, las formas singulares también incluyen el plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Aunque pueden usarse procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento en la práctica o ensayo de la presente divulgación, a continuación se describen procedimientos y materiales adecuados. Las referencias citadas en este documento no se admiten como técnica anterior a la invención reivindicada. En caso de conflicto, prevalecerá la presente especificación, incluidas las definiciones. Además, los materiales, procedimientos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitantes. En el caso de conflicto entre las estructuras químicas y los nombres de los compuestos descritos en este documento, las estructuras químicas controlarán.

Otras características y ventajas de la divulgación serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras

FIG. 1 proporciona gráficos de PK para animales individuales y medias para la dosis de Formulación dura de

gelatina sólida del Compuesto A.

FIG. 2 proporciona gráficos de PK para animales individuales y medias para la Formulación suave de gelatina líquida del Compuesto A.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Todos los números que expresan cantidades, porcentajes o proporciones, y otros valores numéricos usados en la especificación y las reivindicaciones, deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente ".

Los términos "uno" y "una" cómo se usan en este documento se refieren a "uno o más" de los componentes enumerados. Será evidente para un experto en la técnica que el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario.

El término "enfermedad dependiente de hormonas sexuales", como se usa en este documento, se refiere a una enfermedad que se agrava o es causada por una producción excesiva, inapropiada, incluida la falta, desequilibrada o no regulada de hormonas sexuales. Los ejemplos de dicha enfermedad en hombres incluyen, pero no se limitan a, hiperplasia prostática benigna (BPH), carcinoma prostático metastásico, cáncer testicular, cáncer de mama, acné dependiente de andrógenos, seborrea, hipertricosis, calvicie de patrón masculino y pubertad precoz en niños. Ejemplos de dicha enfermedad en mujeres incluyen, pero no se limitan a, endometriosis, pubertad anormal, fibrosis uterina, tumor fibroide uterino, sangrado menstrual abundante, sangrado uterino disfuncional, cánceres hormonodependientes (mama, endometrio, ovario, útero), hiperandrogenismo, hirsutismo, hipertricosis, alopecia androgenética femenina, acné dependiente de andrógenos, seborrea, virilización, síndrome de ovario poliquístico(PCOS), enfermedad disfórica premenstrual (PMDD), síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), hipertecosis ovárica (HAIR-AN) con hiperplasia de las células de la teca luteinizadas en el estroma ovárico), otras manifestaciones de altas concentraciones de andrógenos intraováricos (por ejemplo, detención de la maduración folicular, atresia, anovulación, dismenorrea, hemorragia uterina disfuncional, infertilidad) y tumor productor de andrógenos (tumor virilizante de ovario o suprarrenal), y osteoporosis. En hombres y mujeres otros ejemplos son la hidradenitis supurativa y los sofocos.

El término "enfermedad relacionada con el peso" como se usa en este documento se refiere a una enfermedad en la que el paciente sufre de un exceso patológico de grasa corporal y/o un exceso de peso corporal. Ejemplos de dicha enfermedad incluyen, pero no se limitan a, susceptibilidad genética al exceso peso corporal, obesidad asociada con trastornos metabólicos o una afección para la que una disminución del peso corporal sería de beneficio terapéutico.

El término "enfermedad relacionada con la leptina", como se usa en este documento, se refiere a una enfermedad en la que los niveles de leptina son inapropiados, incluida la falta, niveles bajos, desequilibrados o no regulados. Ejemplos de dicha enfermedad son trastornos metabólicos tales como diabetes, enfermedad cardiovascular, obesidad, alimentación excesiva, hipertensión, síndrome metabólico y trastornos inflamatorios.

El término "trastorno del embarazo", como se usa en este documento, significa un trastorno experimentado por una mujer embarazada. Ejemplos de dicho trastorno son eclampsia, preeclampsia, diabetes mellitus gestacional, presión arterial alta, náuseas matutinas, hiperemesis gravídica, aborto espontáneo, dolor en la cintura pélvica, y parto prematuro.

El término "síntoma de la menopausia", como se usa en este documento, significa un síntoma asociado con la menopausia que puede tener causas naturales, quirúrgicas (como la ooforectomía bilatoral), radiológicas (es decir, radioterapia) o químicas. Ejemplos de tales síntomas incluyen, pero no son limitado a, ganancia patológica de exceso de grasa corporal y/o exceso de peso corporal, diabetes, fatiga, irritabilidad, deterioro cognitivo, caída del cabello, piel seca, insomnio, alteraciones del sueño y despertares nocturnos, ansiedad y depresión, disminución del deseo sexual , sequedad y dolor vaginal, pérdida de tejido conectivo y reducción de masa muscular, pérdida de masa ósea, síntomas urinarios de urgencia y disuria, sofocos y sudores nocturnos. En algunas realizaciones, un síntoma de la menopausia en las mujeres puede ser causado por ciertos tipos de quimioterapia , por ejemplo, inhibidores de la aromatasa tales como anastrozol, exemestano, letrozol y testolactona; agonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina tales como leuprolida, buserelina, histrelina, goserelina, deslorelina, n. afarelina y triptorelina; antagonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina tales como ASP1701, elagolix, relugolix y linzagolix (OBE2109); moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM) tales como bazedoxifeno, clomifeno, ciclofenilo, tamoxifeno, ormeloxifeno, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno y ospemifeno; degradadores selectivos del receptor de estrógeno (SERD) tales como fulvestrant, brilanestrant y elacestrant; Inhibidores de CYP17A1 como abiraterona, ketoconazol y seviteronel; y bloqueadores de los receptores de andrógenos combinados e inhibidores de CYP17A1 como la galeterona.

El término "síntoma de la perimenopausia", como se usa en este documento, significa un síntoma asociado con la perimenopausia que puede tener causas naturales, quirúrgicas (tal como ooforectomía bilatoral), radiológicas (es decir, radioterapia) o químicas.

El término "síntoma de la posmenopausia", como se usa en el presente documento, significa un síntoma asociado con la posmenopausia que puede tener causas naturales, quirúrgicas (como ooforectomía bilatoral), radiológicas (es decir, radioterapia) o químicas.

El término "síntoma de la andropausia" como se usa en este documento se refiere a un síntoma asociado con la andropausia que surge de una disminución gradual en los niveles de testosterona a lo largo de los años; y también puede ocurrir debido a la orquiectomía o al tratamiento para el cáncer de próstata llamado terapia de privación de andrógenos. Ejemplos de tales síntomas son aumento patológico de exceso de grasa corporal y/o exceso de peso corporal, diabetes, fatiga, irritabilidad, deterioro cognitivo, caída del cabello, piel seca, insomnio, alteraciones del sueño, despertares nocturnos, ansiedad y depresión, disminución de deseo sexual, pérdida de tejido conectivo y reducción de la masa muscular, síntomas urinarios de urgencia y disuria, sofocos y sudores nocturnos. Ejemplos de terapia de privación de andrógenos que causan un síntoma de andropausia en los hombres son los agonistas de los receptores de la hormona liberadora de gonadotropina como la leuprolida , buserelina, histrelina, goserelina, deslorelina, nafarelina y triptorelina; antagonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina tales como ASP1701, elagolix, relugolix y linzagolix (OBE2109); antiandrógenos (bloqueadores de los receptores de andrógenos) como acetato de ciproterona, apalutamida, bicalutamida, darolutamida, enzalutamida, flutamida, nilutamida; Inhibidores de CYP17A1 como abiraterona, ketoconazol y seviteronel; y bloqueadores de los receptores de andrógenos combinados e inhibidores de CYP17A1 como la galeterona.

Los términos "enfermedad", "trastorno", "afección" y "síntoma", como se usan en el presente documento, pueden ser intercambiables y se pretende que tengan el mismo significado.

El término "sofocos" y "sofocos" y "síntomas vasomotores", como se usa en este documento, pueden ser intercambiables y se pretende que tengan el mismo significado.

Los términos "tratamiento", "tratar", "prevención" y "prevenir", como se usan en este documento, se refieren a obtener un efecto farmacológico, fisiológico, dermatológico o cosmético deseado en el sujeto que lo necesita. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevención total o parcial de una afección o enfermedad o trastorno o síntoma de la misma y/o puede ser terapéutico en términos de cura parcial o completa de una afección o enfermedad o trastorno y/o síntoma adverso o efecto atribuible a la afección, enfermedad o trastorno. Por ejemplo, estos términos pueden referirse a cualquier tratamiento o prevención de una condición o enfermedad en un sujeto que lo necesite (por ejemplo, un mamífero, como un ser humano), e incluyen: (a) prevenir la condición o enfermedad, trastorno o síntoma del mismo se produzca en un sujeto que puede estar predispuesto a la afección o enfermedad o trastorno pero que aún no se ha diagnosticado que lo padezca; (b) inhibir la afección o enfermedad, trastorno o síntoma de la misma, como detener su desarrollo; y (c) aliviar, aliviar o mejorar la afección o enfermedad o trastorno o síntoma de la misma, como, por ejemplo, provocar la regresión de la afección o enfermedad o trastorno o síntoma de la misma.

El término "cantidad eficaz" como se usa en este documento significa la cantidad de un fármaco o un agente terapéutico o un agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que se busca, por ejemplo, por un investigador, clínico o veterinario.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" como se usa en este documento significa sales adecuadas para aplicaciones médicas que tienen un anión o catión farmacéuticamente aceptable.

Los términos "cantidad eficaz" o "cantidad suficiente", como se usan en este documento, se refieren a un agente Activo, se refieren a la cantidad necesaria para provocar la respuesta biológica deseada. Como se usa en el presente documento, una "cantidad farmacéuticamente eficaz" o una "Dosis farmacéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad o cantidad de un agente, compuesto, material o composiciones que contiene un Compuesto que es al menos suficiente para producir un efecto terapéutico detectable. El efecto puede detectarse mediante cualquier procedimiento de ensayo conocido en la técnica. la cantidad eficaz precisa para un sujeto dependerá del peso corporal, el tamaño y la salud del sujeto; la naturaleza y extensión de la condición; y el terapéutico seleccionado para su administración.

El término "sujeto" como se usa en este documento incluye un mamífero. El mamífero puede ser, por ejemplo, cualquier mamífero, por ejemplo, un ser humano, primate, pájaro, ratón, rata, ave, perro, gato, vaca, caballo, cabra, camello, oveja o cerdo. En algunas realizaciones, el mamífero es un ser humano.

El término "proximidad temporal" como se usa en este documento se refiere a que la administración de un agente terapéutico (por ejemplo, Compuesto A o una Formulación farmacéutica descrita en este documento) ocurre dentro de un período de tiempo antes o después de la administración de otro agente terapéutico (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos adicionales), de modo que el efecto terapéutico de un agente terapéutico se solape con el efecto terapéutico de otro agente terapéutico. En algunas realizaciones, el efecto terapéutico de un agente terapéutico se superpone completamente con el efecto terapéutico de otro agente terapéutico. En algunas realizaciones, "proximidad temporal" significa que la administración de un agente terapéutico ocurre dentro de un período de tiempo antes o después de la administración de otro agente terapéutico, de manera que existe un efecto sinérgico entre un agente terapéutico y el otro agente terapéutico. La "proximidad temporal" puede variar según varios factores, que incluyen, entre otros, la edad, el sexo, el peso, los antecedentes genéticos, la afección médica, el historial de la enfermedad y el historial de tratamiento del sujeto al que se administrarán los agentes terapéuticos; la enfermedad o afección que

se va a tratar o mejorar; el resultado terapéutico a lograr; la dosificación, frecuencia de dosificación y duración de la dosificación de los agentes terapéuticos; la farmacocinética y farmacodinamia de los agentes terapéuticos; y la(s) vía(s) a través de las cuales se administran los agentes terapéuticos. En algunas realizaciones, "proximidad temporal" significa dentro de 15 minutos, dentro de 30 minutos, dentro de una hora, dentro de dos horas, dentro de cuatro horas, dentro de seis horas, dentro de ocho horas, dentro de 12 horas, dentro de 18 horas, dentro de 24 horas, dentro de 36 horas, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, una semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 6 semanas o 8 semanas. En algunas realizaciones, la administración múltiple de un agente terapéutico puede ocurrir en la proximidad temporal de una única administración de otro agente terapéutico. En algunas realizaciones, la proximidad temporal puede cambiar durante un ciclo de tratamiento o dentro de un régimen de dosificación.

El término "kit" como se usa en este documento se refiere a una combinación de componentes, como una combinación de las composiciones de este documento y otro artículo para un propósito que incluye, pero no se limita a, reconstitución, activación e instrumentos/dispositivos para entrega, administración, diagnóstico y evaluación de una actividad o propiedad biológica. Los kits incluyen opcionalmente instrucciones de uso.

El término "excipiente", como se usa aquí, se refiere a un solubilizante, un antioxidante o un emulsionante.

Formulaciones Farmacéuticas

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica de la presente divulgación comprende Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el peso de la Formulación farmacéutica varía de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 10 g, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 5 g, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2 g, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1 g, de aproximadamente 200 mg. a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 700 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 460 mg a aproximadamente 540 mg, de aproximadamente 470 mg a aproximadamente 530 mg, de aproximadamente 480 mg a aproximadamente 520 mg, o de aproximadamente 490 mg a aproximadamente 510 mg. En algunas realizaciones, el peso de la Formulación farmacéutica es de aproximadamente 500 mg.

Según algunas realizaciones, el peso de la composición farmacéutica varía de 500 mg a 1600 mg; particularmente de 800 mg a 1200 mg.

En algunas realizaciones, la concentración de Compuesto A o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la Formulación farmacéutica varía de aproximadamente 0,1% p/p a aproximadamente 50% p/p, de aproximadamente 0,2% p/p a aproximadamente 40% p/p, desde aproximadamente el 0,3% p/p hasta aproximadamente el 30% p/p, desde aproximadamente el 0,5% p/p a aproximadamente el 20% p/p, desde aproximadamente el 0,8% p/p hasta aproximadamente el 15% p/p, o desde aproximadamente el 1% p/p hasta aproximadamente el 10% p/p. Particularmente, del 5% p/p al 10% p/p.

En algunas realizaciones, la cantidad de Compuesto A o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la Formulación farmacéutica varía de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 30 mg, o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 29 mg.

En algunas realizaciones, la cantidad de Compuesto A o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la Formulación farmacéutica es aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 19 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, aproximadamente 22 mg, aproximadamente 23 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 26 mg, aproximadamente 27 mg, aproximadamente 28 mg o aproximadamente 29 mg.

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica de la presente divulgación comprende el Compuesto A.

En algunas realizaciones, la concentración de Compuesto A en la Formulación farmacéutica varía de aproximadamente 0,1% p/p a aproximadamente 50% p/p, de aproximadamente 0,2% p/p a aproximadamente 40% p/p, de aproximadamente 0,3% p/p. w hasta aproximadamente el 30% p/p, desde aproximadamente el 0,5% p/p hasta aproximadamente el 20% p/p, desde aproximadamente el 0,8% p/p a aproximadamente el 15% p/p, o desde aproximadamente el 1% p/p hasta aproximadamente el 10%% p/p.

En algunas realizaciones, la cantidad de Compuesto A en la Formulación farmacéutica varía de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 3 mg a

aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 30 mg, o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 29 mg.

En algunas realizaciones, la cantidad de Compuesto A en la Formulación farmacéutica es de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 19 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, aproximadamente 22 mg, aproximadamente 23 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 26 mg, aproximadamente 27 mg, aproximadamente 28 mg o aproximadamente 29 mg.

En algunas realizaciones, la cantidad de Compuesto A en la Formulación farmacéutica varía de 10 mg a 80 mg. En particular, 10 mg, 25 mg, 40 mg o 60 mg.

En algunas realizaciones, la dosis diaria de Compuesto A en la Formulación farmacéutica varía de 25 mg a 160 mg/día. En particular, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg y 160 mg/día.

Los ejemplos de Compuesto A y sus sales farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, los descritos en los documentos WO/2007/028654, Patente de Estados Unidos No. 8.093.242 y WO/2011/023733.

En algunas realizaciones, el Compuesto A se encuentra en forma cristalina. En algunas realizaciones, Compuesto A está en una Forma cristalina como se describe en WO2011023733, por ejemplo, tiene 2 ángulos theta que ocurren en 4,3±0,1, 7,9±0,1, 9,8±0,1, 10,7±0,1, 10,8±0,1, 13,3±0,1, 14,0±0,1, 15,1±0,1 grados, que corresponden respectivamente al espaciamiento d a 20,4, 11,1, 9,0, 8,3, 8,2, 6,6, 6,3 y 5,9 Angstroms (Å) (“Forma 1”).

Los procedimientos para preparar Compuesto A y las sales farmacéuticas del mismo incluyen, pero no se limitan a, los descritos en los documentos WO/2007/028654, Patente de Estados Unidos No. 8.093.242 y WO/2011/023733.

Solubilizantes

La formulación farmacéutica de la presente divulgación comprende un solubilizante seleccionado entre caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF), monocaprilcaprato de glicerol (Capmul MCM), aceite de ricino polioxil 35 (Kolliphor EL), polisorbato 80 (Tween 80), o mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, la concentración del solubilizante varía de aproximadamente 70% p/p a aproximadamente 99,9% p/p, de aproximadamente 75% p/p a aproximadamente 99,7% p/p, de aproximadamente 80% p/p a aproximadamente 99,5% p/p, de aproximadamente 85% p/p a aproximadamente 99,2% p/p, o de aproximadamente 90% p/p a aproximadamente 99% p/p.

En algunas realizaciones, la concentración del solubilizante varía de aproximadamente 50% p/p a aproximadamente 99% p/p, de aproximadamente 55% p/p a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 60% p/p a aproximadamente 90% p/p, de aproximadamente 65% p/p a aproximadamente 85% p/p, de aproximadamente 67% p/p a aproximadamente 82% p/p, o de aproximadamente 69% p/p a aproximadamente 79% p/p.

En algunas realizaciones, la concentración del solubilizante varía de aproximadamente 35% p/p a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 40% p/p a aproximadamente 90% p/p, de aproximadamente 45% p/p a aproximadamente 85% p/p, de aproximadamente 55% p/p a aproximadamente 80% p/p, de aproximadamente 60% p/p a aproximadamente 75% p/p, o de aproximadamente 62% p/p a aproximadamente 72% p/p.

En algunas realizaciones, la concentración del solubilizante varía de aproximadamente 15% p/p a aproximadamente 70% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 65% p/p, de aproximadamente 25% p/p a aproximadamente 60% p/p, de aproximadamente 30% p/p a aproximadamente 55% p/p, de aproximadamente 35% p/p a aproximadamente 50% p/p, o de aproximadamente 37% p/p a aproximadamente 47% p/p.

En algunas realizaciones, la concentración del solubilizante varía de aproximadamente 15% p/p a aproximadamente 60% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 65% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 55% p/p, de aproximadamente 25% p/p a aproximadamente 50% p/p, de aproximadamente 30% p/p a aproximadamente 45% p/p, o de aproximadamente 32% p/p a aproximadamente 42% p/p.

En algunas realizaciones, la concentración del solubilizante varía de aproximadamente 10% p/p a aproximadamente 50% p/p, de aproximadamente 15% p/p a aproximadamente 45% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 40% p/p, de aproximadamente 22% p/p a aproximadamente 37% p/p, o de aproximadamente 24% p/p a aproximadamente 34% p/p.

En algunas realizaciones, la concentración del solubilizante varía de aproximadamente 5% p/p a aproximadamente 40% p/p, de aproximadamente 8% p/p a aproximadamente 35% p/p, de aproximadamente 10% p/p a aproximadamente 30% p/p, de aproximadamente 12% p/p a aproximadamente 27% p/p, o de aproximadamente 14% p/p a aproximadamente 24% p/p.

En algunas realizaciones, la concentración del solubilizante varía de aproximadamente 3% p/p a aproximadamente 25% p/p, de aproximadamente 4% p/p a aproximadamente 20% p/p, de aproximadamente 5% p/p a aproximadamente 17% p/p, de aproximadamente 6% p/p a aproximadamente 14% p/p, o de aproximadamente 7% p/p a aproximadamente 13% p/p.

Los solubilizantees adecuados, que se describen en este documento, incluyen, entre otros, cualquiera o una mezcla de [con los números CAS mostrados entre paréntesis]: Cera emulsionante aniónica [8014-38-8] también llamado Collone HV, Crodex A, Ciclonette Wax, Kerawax, Lanette SX, Lanette W. Cloruro de benzalconio (cloruro de amonio de alkildimetil (fenilmetil) [8001-54-5]) también llamado Hyamina 3500, Pentonium, Zephiran. Cloruro de bencetonio (*N,N*-Dimetil-*N*-[2-[2-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxi]etoxi]etil]-benceno-cloruro de metanaminio [121-54-0], *p*-diisobutilfenoxietoxietil dimetil benzil cloruro de amonio monohidrato [5929-09-9]). Alcohol de bencilo (bencenometanol [100-51-6]). Benzoato de bencilo (éster de fenilmetil de ácido benzoico [120-51-4]). Betadex sulfobutil éter de sodio (□-ciclodextrina sulfobutileter, sal sódica [182410-00-0]) también llamado ADVASEP-7, Capitsol. Cloruro de cetilpiridinio (1-cloruro de hexadecilpiridinio [123-05-5], 1-cloruro de hexadecilpiridinio monohidrato [6004-24-6]) también llamado Cepacol, Cloruro de cepacol, Cetamiun, Dobendan, Medilave, Pristacin, Pirisept. Resina de colestiramina (colestiramina [11041-12-6]) también llamado DUOLITE AP143, Purolite A430MR. Ciclodextrinas (□-ciclodextrina [10016-20-3], □-ciclodextrina [7585-39-9], □-ciclodextrina [17465-86-0]) también llamado Cavitron, Encapsin, Cavamax W6 Pharma, Cavamax W7 Pharma, Cavamax W8 Pharma, E459, Kleptose). Dietileno glicol monoetil eter (2-(2-etoxietoxi)etanol [111-90-0]) también llamado Carbitol, Transcutol HP, Transcutol P. Dimetil-□-ciclodextrina (di-O-metil-□-ciclodextrina [51166-71-3]). Ácido fumárico ((E)-2-ácido butenodioico [110-17-8]). Monocaprilato de gliceril (1,3-dihidroxi-2-propanil octanoato [26402-26-6]) también llamado Imwitor 308. Laurato de gliceril (2,3-dihidroxipropil dodecanoato [142-18-7]) también llamado Aldo MLD KFG, Cithrol GML, Monolaurina colonial, Imwitor 312, Lauricidina, Lumulse GML K, GML Ultrapuro. Dilaurato de gliceril (2-dodecanoiloxi-3-hidroxipropil) dodecanoato [17598-94-6; 27638-00-2]) también llamado Capmul GDL. Linoleato de gliceril (2,3-dihidroxipropil (9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoato [2277-28-3; 26545-74-4]) también llamado Maisine. Monoestearato de gliceril (ácido octadecanoico, monoéster con 1,2,3-propanetriol [31566-31-1]) también llamado Capmul GMO-50K, Cutina GMS V, Dermowax GMS, DUBCARE GMS, Emalex GMS, Imwitor 191, Imwitor 491, Imwitor 900, Imwitor 900K, Kessco GMS, Lonzest GMS, Myvaplex 600P, Myvatex, Protachem GMS-450, Rheodol MS-165V, Starfol GMS, Stepan GMS, Tegin 90, Tegin 503, Tegin 515, Tegin 4100, Tegin M, Ultimate GMS. Mono y diglicéridos de ácidos grasos (principalmente cáprílico y cáprico) (mono y diglicéridos, monocaprilocaprato de glicerol Tipo I, monocaprilocaprato de glicerol Tipo 1) también llamado Capmul MCM , Imwitor 988. Mono, di y triglicéridos de ácidos grasos [73398-61-5] también llamado Imwitor 742. Hidroxipropil betadex (□-ciclodextrin, 2-hidroxipropil eter [94035-02-6; 128446-35-5]) también llamado Cavasol W7 HP Pharma, Kleptose HPB. Hidroxietil-□-ciclodextrina (□-ciclodextrin, 2-hidroxietil eter [98513-20-3; 128446-32-2]). Hipromelosa (celulosa, 2-hidroxipropil metil eter [9004-65-3]) también llamado Anycoat C, Benecel Hipromelosa, BonuCel, Headcel Celulosa, Mecellose, Metocel, Metolosa, Pharmacoat, Rutocel, Vivapharm HPMC. Alcoholes de lanolina [8027-33-6] también llamado Argowax, Lanis AL, Lantrol 1780, Ritawax, Super Hartolan. Lecitina [8002-43-5; 8030-76-01; 93685-90-6] también llamado Coatsome NC, E322, Epikuron, Lecigran, Lipoid, Phosal 53 MCT, Phospholipon 100 H, ProKote LSC, Sternfine, Sternpur, Topcithin, Yelkin. Ácido linoléico ((Z,Z)-9,12-ácido octadecadienóico [60-33-3]) también llamado Emersol 310, Emersol 315, Pamolyn, Polilin No. 515. Meglumina (1-deoxi-1-(metilamino)-D-gluitol [6284-40-8]). Metilpirrolidona (1-metilpirrolidin-2-ona [872-50-4]) también llamado M-Pirol, Pharmasolve. Niacinamida (3-piridinacarboxamida [98-92-0]) también llamado vitamina B3. Cera emulsionante no iónica [97069-99-0] también llamado Collone NI, Crodex N, Emulgade 1000NI, Kerawax, Lipowax P, Cera Emulsionante Masurf, Permulgin D, Polawax, Ritachol 2000, T-Wax. Ácido oléico ((Z)-9-ácido octadecenóico [112-80-1]) también llamado Crodoleno, Crossential 094, Emersol, Glycon, Groco, Hy-Phi, Industrene, Metaupon, Neo-Fat, Prioleno. Alcohol oleílico ((Z)-9-octadecen-1-ol [143-28-2]) también llamado HD-Eutanol V PH, Novol, Ocenol. Fosfolípidos también llamados Coatsome, Lipoid, FosfoLípido con ejemplos específicos Dilauroil fosfatidilcolina [18194-25-7] también llamado Coatasome MC-2020, FosfoLípido-DPAPC; Dimiristoilfosfatidilcolina [18194-24-6] también llamado Coatasome MC-4040, Lipoid PC 14:0/14:0 (DMPC), FosfoLípido-DMPC; Dipalmitoil fosfatidilcolina [63-89-8] también llamado Coatasome MC-6060, Lipoid PC 16:0/16:0 (DPPC), FosfoLípido-DPPC; Distearoil fosfatidilcolina [816-94-4] también llamado Coatasome MC-8080, Lipoid PC 18:0/18:0 (DSPC), FosfoLípido-DSPC; Dioleoil fosfatidilcolina [4235-95-4] también llamado Coatasome MC-8181, Lipoid PC 18:1/18:1 (DOPC), FosfoLípido-DOPC; Dierucoil fosfatidilcolina [51779-95-4] también llamado FosfoLípido-DERPC; Palmitoiloleoil fosfatidilcolina [26853-31-6] también llamado Coatasome MC-6081, FosfoLípido-POPC; Dimiristoil fosfatidilglicerol, sal sódica [67232-80-8] también llamado Coatasome MG-4040LS, Lipoid PG 14:0/14:0 (DMPG), FosfoLípido-DMPG; Dipalmitoil fosfatidilglicerol, sal sódica [67232-81-9] también llamado Coatasome MG-6060LS, Lipoid PG 16:0/16:0 (DPPG), FosfoLípido-DPPG; Distearoil fosfatidilglicerol, sal sódica [67232-82-0] también llamado Coatasome MG-8080LS, Lipoid PG 18:0/18:0 (DSPG), FosfoLípido-DSPG; Dioleoil fosfatidilglicerol, sal sódica [62700-69-0] también llamado Lipoid PG 18:1/18:1 (DOPG), FosfoLípido-DOPG; Palmitoiloleoil fosfatidilglicerol, sal sódica [81490-05-3] también llamado Lipoid PG 16:0/18:1 (POPG), FosfoLípido-POPG; Dimiristoil fosfatidiletanolamina [998-07-02] también llamado Coatasome ME-4040, Lipoid PE 14:0/14:0 (DMPE); Dipalmitoil fosfatidiletanolamina [923-61-5] también llamado Coatasome ME-6060, Lipoid PE 16:0/16:0 (DPPE); Distearoil fosfatidiletanolamina [1069-79-0] también llamado Coatasome ME-8080, Lipoid PE 18:0/18:0 (DSPE); Dioleoil fosfatidiletanolamina [4004-05-1] también llamado Coatasome ME-8181, Lipoid PE 18:1/18:1 (DOPE); Ácido dimiristoil fosfatídico, sal sódica [80724-31-8] también llamado Coatasome MA-4040LS; Ácido dipalmitoil fosfatídico, sal sódica [74427-52-4] también llamado Coatasome MA-6060LS, Lipoid PA 16:0/16:0 (DPPA); Ácido diesteroilfosfatídico, sal sódica [108321-18-2] también llamado Coatasome MA-8080LS, Lipoid PA 18:0/18:0 (DSPA); Dioleoil fosfatidilserina, sal sódica [70614-14-1] también llamado

Coatasome MS-8181LS. Resina Polacrilex [copolímero de ácido metacrílico y divinilbenceno [50602-21-6; 80892-32-6] también llamado Amberlite IRP-64. Poloxamers (□-hidro-□-hidroxipoli(oxietileno)poli(oxipropileno)poli(oxietileno) copolímero de bloque [9003-11-6]) también llamado Lutrol, Monolan, Pluracare, Pluronic, Supronic, Surfonic, Synperonic. Polimetacrilatos también llamados Acril-EZE, Drugcoat, Eastacril, Eudragit, Kollicoat MAE con ejemplos específicos Poli(butil metacrilato, (2-dimetilaminoetil) metacrilato, metil metacrilato) 1:2:1 [24938-16-7] también llamado Eudragit E 100, Eudragit E 12,5, Eudragit E PO; Poli(etil acrilato, metil metacrilato) 2:1 [9010-88-2] también llamado Eudragit NE 30 D, Eudragit NE 40 D, Eudragit NM 30 D; Poli(ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:1[25806-15-1] también llamado Eudragit L 100, Eudragit L 12,5; Poli(ácido metacrílico, etil acrilato) 1:1 [25212-88-8] también llamado Acril-EZE 93A, Acril-EZE MP, Eudragit L 30 D-55, Eudragit L 100-55, Eastacril 30D, Kollicoat MAE 30 DP, Kollicoat MAE 100 P; Poli(ácido metacrílico, metil metacrilato) 1:2 [25086-15-1] también llamado Eudragit S 100, Eudragit S 12,5, Eudragit FS 30D; Poli(etil acrilato, metil metacrilato, metacrílico) 7:3:1 [33434-24-1] también llamado Eudragit RL 100, Eudragit RL PO, Eudragit RL 30 D, Eudragit RL 12,5, Eudragit RS 100, Eudragit RS PO, Eudragit RS 30 D, Eudragit RS 12,5. Ésteres de alquilo de polietileno (polietileno glicol monocetil éter [9004-95-9], polietileno glicol monolauril eter [9002-92-01], polietileno glicol monoole [9004-98-2] eter, polietileno glicol monoestearil éter [9005-00-9]) también llamado Brij, Cremophor A, Ciclogol 1000, Emalex, Emulgen, Etosperse, Genapol, Hetoxol, Hostacerin, Jeecol, Lipocol, Lumulse, Nikkol, Procol, Ritholeth, Ritox con ejemplos específicos Cetomacrogol 1000 también llamado Cresmer 1000; Polioxil 6 cetoestearil éter también llamado Ceteareth 6, Cremephor A6; Polioxil 20 cetoestearil éter también llamado Brij CS-20, Ceteareth 20, Cremephor A20 polieter, Genapol T200, Hetoxol CS-20, Jeecol CS-20, Lipocol SC-20, Lumulse CS-20, Ritacet 20; Polioxil 25 cetoestearil éter también llamado Brij CS25, Ceteareth 25, Cremephor A25, Hetoxol CS-25; Polioxil 2 cetil eter también llamado Brij C2, Hetoxol CA-2, Jeecol CA-10, Lipocol C-2, Nikkol BC-2, Procol CA-2; Polioxil 10 cetil eter también llamado Brij C10, Jeecol CA-10, Lipocol C-10, Nikkol BC-10TX, Procol CA-10; Polioxil 20 cetil eter también llamado Brij C20, Hetoxol CA-20, Jeecol CA-20, Lipocol C-20, Nikkol BC-20TX; Polioxil 26 Gliceril eter también llamado Etosperse G-26, Genapol G-260, Glycereth-26, Hetóxido G-26, Jeechem GL-26; Polioxil 4 lauril eter también llamado Brij L4, Etosperse LA-4, Genapol LA 040, Hetoxol LA-4, Jeecol LA-4, Lipocol L-4, Lumulse L-4, Nikkol BL-4,2, Procol LA-4; Polioxil 9 lauril eter también llamado Brij L9, Hetoxol LA-9, Jeecol LA-9, Nikkol BL-9EX; Polioxil 12 lauril eter también llamado Hetoxol LA-12, Jeecol LA-12, Lipocol L-12, Lumulse L-12, Procol LA-12; Polioxil 23 lauril eter también llamado Brij L23, Etosperse LA-23, Genapol LA 230, Hetoxol LA-23, Jeecol LA-23, Lipocol L-23, Lumulse L-23, Procol LA-23, Ritox 35; Polioxil 2 oleil eter también llamado Brij O2, Genapol O 020, Jeecol OA-2, Lipocol O-2, Nikkol BO-2V, Procol OA-2, Ritoleth 2; Polioxil 10 oleil eter también llamado Brij O10, Genapol O 100, Hetoxol OA-10, Jeecol OA-10, Lipocol O-10, Nikkol BO-10V, Procol OA-10, Ritoleth 10; Polioxil 20 oleil eter también llamado Brij O20, Genapol O 200, Jeecol OA-20, Lipocol O-20, Nikkol BO-20V, Procol OA-20, Ritoleth 20; Polioxil 2 estearil éter también llamado Brij S2, Genapol HS 020, Hetoxol STA-2, Jeecol SA-2, Lipocol S-2, Nikkol BS-2, Procol SA-2; Polioxil 10 estearil éter también llamado Brij S10, Hetoxol STA-10, Jeecol SA-10, Lipocol S-10, Procol SA-10; Polioxil 20 estearil éter también llamado Brij S20, Jeecol SA-20, Lipocol S-20; Polioxil 21 estearil éter también llamado Brij S721, Jeecol SA-21, Lipocol S-21, Ritox 721; Polioxil 100 estearil éter también llamado Brij S100, Hetoxol STA-100, Jeecol SA-100. Polioxietileno derivados del aceite de ricino (aceite de ricino polietoxilatod [61791-12-6]) también llamado Acconon, Etocas, Eumulgin, Jeechem, Kolliphor, Lipocol, Lumulse, Nikkol, Protachem, Simulsol con ejemplos específicos Polioxil 5 aceite de ricino también llamado Etocas 5, Hetóxido C-5, Jeechem CA-5, Lumulse C0-5; Polioxil 9 aceite de ricino también llamado Jeechem CA-9, Protachem CA-9; Polioxil 15 aceite de ricino también llamado Etocas 15, Jeechem CA-15, Protochem CA-15; Polioxil 35 aceite de ricino también llamado Etocas 35, Etocas 35 súper refinado, Emulgin RO 35 PH, Kolliphor EL, Kolliphor ELP; Polioxil 40 aceite de ricino también llamado Acconon CA-40, Croduret 40, Etocas 40, Eumulgin RO 40, Hetóxido C40, Jeechem CA-40, Lumulse CO-40, Marlowet R40, Nikkol CO 40TX, Protochem CA-40; Polioxil 40 aceite de ricino hidrogenado también llamado Croduret 40, Eumulgin HRE 40PH, Hetóxido HC40, Jeechem CAH-40, Kolliphor RH 40, Lipocol HCO-40, Lipocol LAV HCO-40, Lumulse HCO 40, Nikkol HCO 40 Pharma, Protachem CAH-40; Polioxil 60 aceite de ricino también llamado Jeechem CA-60, Nikkol CO 60TX; Polioxil 60 aceite de ricino hidrogenado también llamado Croduret 60, Eumulgin HRE 60, Hetóxido HC60, Jeechem CAH-60, Kolliphor RH 60, Lipocol HCO-60, Nikkol HCO 60, Protachem CAH-60; Polioxil 100 aceite de ricino también llamado Jeechem CA-100; Polioxil 100 aceite de ricino hidrogenado también llamado Jeechem CA-100, Nikkol HCO 100; Polioxil 200 aceite de ricino también llamado Hetóxido C200, Jeechem CA200; Polioxil 200 aceite de ricino hidrogenado también llamado Jeechem CAH-200. Ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán con ejemplos específicos Polisorbato 20 (polioxietileno 20 monolaurato de sorbitan [9005-64-5]), también llamado Alkest TW20, Armotan PML20, Atmer 110, Cremophor PS 20, Crillet 1, Crillet 1 HP, Crillet 1 HPW, Drewmulse, Durfax 20, E432, Eumilgin SML 20, Glyosperse L-20, Hetsorb L-20E, Hodag PSML-20, Kaopan TW L120, Lamsorb SML-20, Liposorb L-20, Liposorb L-20K, Montanox 20, Nissan Nonion LT-221, Norfox Sorbo T20, POE-SML, Protasorb L-20-K, Ritabato 20, Sorbax PML-20, Sorgen TW-20, T-Maz 20, T-Maz 20K, Protasorb L-20, Tego SML-20, Tween 20, Tween 20HP, Tween 20L; Polisorbato 21 (polioxietileno (4) monolaurato de sorbitan [9005-64-5]) también llamado Crillet 11, Hodag PSML-4, Protasorb L-5, Tween 21; Polisorbato 40 (polioxietileno 20 monopalmitato de sornitan [9005-66-7]) también llamado Atmer 112, Crillet 2, E434, Eumulgin SMP, Glyosperse S-20, Hodag-PSMP-20, Lamesorb SMP-20, Liposorb P-20, Lonzest SMP-20, Montanax 40, Protosorb P-20, Ritabato 40, Sorbax PMP-20, Tween 40; Polisorbato 60 (polioxietileno 20 monoestearato de sorbitan [9005-67-8]) también llamado Alkest TW 60, Atlas 70K, Atlas Armotan PMS 20, Cremophor PS-60, Crillet 3, Crillet 3HP, Crillet 3 Super, Drewpone 60K, Durfax 60, Durfax 60K, E435, Emrite 6125, Eumulgin SMS, Glyosperse S-20 KFG, Hetsorb S-20E, Hodag PSMS-20, Hodag SVS-18, Kaopan TWS120, Lamsorb SMS-20, Liposorb S-20, Liposorb S-20K, Lonzest SMS-20, Montanox 60, Nikkol TS-10, Norfox Sorbo T-60, Policon T60K, Protsorb S-20, Ritabato 60, Sorbax PMS-20, T-Maz 60, T-max 60KHS, Tego SMS60, Tween 60, Tween 60K, Tween 60 Veg, Tween 60 VS; Polisorbato 61 (polioxietileno (4) monoestearato de sorbitan [9005-67-8]) también llamado Crillet 31 L02, Hetsorb S-4,

Hodag PSMS-4, Liposorb S-4, Protasorb S-4, Tween 61, Tween 61 N, Tween 61 V, Tween 61 Veg; Polisorbato 65 (polioxietileno 20 triestearato de sorbitan [9005-71-4]) también llamado Alkamuls PSTS-20, Crillet 35, E436, Glyosperse TS-20 KFG, Hodag-PSTS-20, Lamsorb STS-20, Lanzet STS-20, Liposorb TS-20, Montonax 65, Protasorb STS-20, Sorbax PTS-20, T-Maz 65K, Tween 65, Tween 65K, Tween 65 V; Polisorbato 80 (polioxietileno 20 monooleato de sorbitan [9005-65-6]) también llamado Alkest TW 80, Atlas E, Atmer 116, Armotan PMO 20, Cremophor PS 80, Crillet 4, Crillet 4 HP, Crillet 4 Super, Crillet 50, Drewmulse POE-SMO, Drewpone 80K, Durfax 80, Durfax 80K, E433, Emrite 6120, Eumulgin SMO, Glyosperse O-20, Hetsorb O-20E, Hodag PSMO-20, Liposorb O-20, Liposorb O-20K, Montanox 80, OleTitan 20, Polisorbato 80, Protasorb O-20, Ritabato 80, Sepitrap 80, Tego SMO-80, Tego SMO-80V, Tween 80, Tween 80 HP, Tween 80K, Tween 80 LM, Tween 80 SP, Tween 80 V, Tween 80 Veg; Polisorbato 81 (polioxietileno (5) monooleato de sorbitan [9005-65-6]) también llamado Crillet 41, Hetsorb-O5E, Hodag PSMO-5, Protsorb O-5, Sorbax PMO-5, T-Maz 81, Tego SMO 81, Tween 81, Tween 81N; Polisorbato 85 (polioxietileno 20 trioleato de sorbitan [9005-70-3]) también llamado Alkamuls PSTO-20, Atmer 118, Crillet 45, Crillet 45LD, Glyosperse TO-20, Hetsorb TO-20E, Hodag PSTO-20, Liposorb TO-20, Lonzest STO-20, Montanox 85, Protasorb TO-20, Sorbax PTO-20, Tego STO 85, Tween 85, Tween 85LM, Tween 85N, Tween 85V; Polisorbato 120 (polioxietileno 20 monoisoestearato de sorbitan [66794-58-9]) también llamado Crillet 6. Polioxil 15 hidroxiestearato (2-hidroxietil-12-hidroxioctadecanoato [70142-34-6]) también llamado Solutol HS 15. Polioxilglicéridos con ejemplos específicos Caprilocaproil polioxilglicéridos [73398-61-5; 223129-75-7] también llamado caprilocaproil polioxil-8 glicéridos, DUBCARE GPE 810, Labrasol ALF; Lauroil polioxilglicéridos [57107-95-6] también llamado lauroil polioxil-6 glicéridos Gelucire 44/14, Labrafil M2130CS; Linoleoil polioxilglicéridos [61789-25-1] también llamado linoleoil polioxil-6 glicéridos, Labrafil M2125CS; Oleoil polioxilglicéridos [68424-61-3; 9004-96-0] también llamado oleoil polioxil-6 glicéridos, DUBCARE OLGA SF, Labrafil M1944CS; Estearoil polioxilglicéridos [1323-83-7; 9005-08-07] también llamado Estearoil polioxil-32 glicéridos, Gelucire 50/13, Simulsol L165 PHA. Ftalato de acetato de polivinil [34481-48-6]. Povidona (1-ethenil-2-pirrolidinona homopolímero [9003-39-8]) también llamado E1201, Kollidon, Plasdone, Povipharm. Propileno glicol dilaurato (2-dodecanoiloxipropil dodecanoato [22788-19-9]) también llamado Capmul PG-2L, E477, Emalex PG di-L. Propileno glicol monolaurato (1,2-propanediol monolaurato [27194-74-7; 142-55-2]) también llamado Capmul PG-12, Cithrol PGML, E-477, Emalex PGML, Imwitor 412, Lauroglicol 90, Lauroglicol FCC, Schercemol PGML, STELLIESTERS LPG. Pirrolidona (2-pirrolidinona [616-45-5]) también llamado Kollisolv PIR, Soluphor P. Bicarbonato de Sodio (ácido carbónico monosal sódica [144-55-8]) también llamado E500, Effer-Soda. Lauril Sulfato de Sodio (monododecil ácido sulfúrico ester sal sódica (1:1) [151-21-3]) también llamado Elfan 240, Texapon K12P. Poliestireno sulfonato de sodio (copolímero de divinilbenceno con estireno, sulfonado, sal sódica [63182-08-1]) también llamado AMBERLITE IRP69, Kayexalate, Kionex, Resonium A, Solystat. Esteres de sorbitan con ejemplos específicos como diisoestearato de sorbitan (diisooctadecanoato de sorbitan [68238-87-9]); Dioleato de sorbitan ((Z,Z)-sorbitan di-9-octadecanoato [29116-98-1]); Monoisoestearato de sorbitan(sorbitan monoisooctadecanoato [71902-01-7]) también llamado Arlacel 987, Crill 6, Montane 70; Monolaurato de sorbitan(sorbitan monododecanoato [1338-39-2]) también llamado Alkamuls SML, Arlacel 20, Armotan ML, Crill 1, Dehymuls SML, E493, Emsorb 2515, Glycomul L, Hodag SML, Liposorb L-80, Montane 20, Protachem SML, Sorbester P12, Sorbirol L, Span 20, Tego SML; Monooleato de sorbitan ((Z)-sorbitan mono-9-octadecenoato [1338-43-8]) también llamado Ablunol S-80, Alkamuls SMO, Arlacel 80, Armotan MO, Capmul O, Crill 4, Crill 50, Dehymuls SMO, Drewmulse SMO, Drewsorb 80K, E494, Glycomul O, Emsorb 2500, Glycomul O, Hodag SMO, Lamesorb SMO, Liposorb O, Montane 80, Nikkol SO-10, Nissan nonion OP-80R, Norfox Sorbo S-80, Policon S80 K, Protosorb SMO, Protachem SMO, S-Maz 80K, Sorbester P17, Sorbirol O, Sorgen 40, Sorgen S-40-H, Span 80, Tego SMO; Monopalmitato de sorbitan (monohexadecanoato de sorbitan [26266-57-9]) también llamado Ablunol S-40, Arlacel 40, Armotan MP, Crill 2, Dehymuls SMP, E495, Glycomul P, Hodag SMP, Lamesorb SMP, Liposorb P, Montane 40, Nikkol SP-10, Nissan nonion PP-40R, Protachem SMP, Protosorb SMP, Sorbester P16, Sorbirol P, Span 40; Monoestearato de sorbitan (monooctadecanoato de sorbitan[1338-41-6]) también llamado Ablunol S-60, Alkamuls SMS, Arlacel 60, Armotan MS, Atlas 110K, Capmul S, Crill 3, Dehymuls SMS, Drewmulse SMS, Drewsorb 60K, Durtan 60, Durtan 60K, E491, Famodan MS Kosher, Glycomul S FG, Glycomul S KFG, Hodag SMS, Lamesorb SMS, Liposorb S, Liposorb SC, Liposorb S-K, Montane 60, Nikkol SP-60R, Norfox Sorbo S-60FG, Policon S60K, Protachem SMS, Prote-sorb SMS, S-Maz 60K, S-Maz 60KHS, Sorbester P18, Sorbirol S, Sorgen 50, Span 60, Span 60K, Span 60 VS, Tego SMS; Sesquiisoestearato de sorbitan(sorbitan sesquiisooctadecanoato [71812-38-9]) también llamado Protachem SQI; Sesquioleato de sorbitan ((Z)-sorbitan sesqui-9-octadecanoato [8007-43-0]) también llamado Arlacel C, Arlacel 83, Crill 43, Glycomul SOC, Hodag SSO, Liposorb SQO, Montane 83, Nikkol SO-15, Nissan nonion OP-83RAT, Protachem SOC, Sorgen 30, Sorgen 30, Sorgen S-30-H; Sorbitan sesquiestearato (esquioctadecanoato de sorbitan [51938-44-4]); Triisoestearato de sorbitan (triisooctadecanoato de sorbitan [54392-27-7]); Trilaurato de sorbitan (tridodecanoato de sorbitan [71217-21-5]) también llamado Span 25; Trioleato de sorbitan ((Z,Z,Z)-sorbitan tri-9-octadecenoato [26366-58-0]) también llamado Ablunol S-85, Arlacel 85, Crill 45, Glycomul TO, Hodag STO, Liposorb TO, Montane 85, Nissan nonion OP-85R, Protachem STO, Prote-sorb STO, S-Maz 85K, Sorbester P37, Span 85, Tego STO; Triestearato de sorbitan (tri-octadecanoato de sorbitan [26658-19-5]) también llamado Alkamuls STS, Crill 35, Crill 41, Drewsorb 65K, E492, Famodan TS Kosher, Glycomul TS KFG, Hodag STS, Lamesorb STS, Liposorb TS, Liposorb TS-K, Montane 65, Protachem STS, Prote-sorb STS, Sorbester P38, Span 65, Span 65K. Ácido esteárico (ácido octadecanoico [57-11-4]) también llamado Crodacid E570, Cristal G, Cristal S, Dermofat 4919, Dervacid, DUBCARE STEA, E570, Edenor, Emersol, Extra AS, Extra P, Extra S, Extra ST, Hystrene, Industrene, Kortacid 1895, Perla Esteárica, Pristereno, Speziol L2SM GF, Stellipress Micro, Tegoesteárico, TriStar. Palmitato de sacarosa ([6-[3,4-dihidroxi-2,5-bis(hidroximetil)oxlan-2-il]oxi-3,4,5-trihidroxioxan-2-il]metil hexadecanoato [26446-38-8])) también llamado E473, Ryoto, Sisterna PS750-C, STELLIESTERS SE 15P, Surfhope SE Cosme, Surfhope SE Pharma. Estearato de sacarosa (monoestearato de sacarosa [25168-73-4]; diestearato de sacarosa [27195-16-0]; triestearato de sacarosa

[27923-63-3])) también llamado Crodesta F, E473, Sisterna SP, STELLIESTERS SE 5S, Surfhope SE, Tegosoft TE. Tricaprilina (1,3-di(octanoiloxi)propan-2-il octanoato [538-23-8]) también llamado Captex 8000, Hest TC, Miglyol 808, Rofetan GTC, Trivent OC-G. Trimetil-□-ciclodextrina (tri-O-metil-□-ciclodextrina [55216-11-0]). Trioleína (2,3-bis[[(Z)-octadec-9-enoil]oxi]propil (Z)-octadec-9-enoato [122-32-7] también llamado Captex GTO. Vitamina E polietileno glicol succinato (4-O-(2-hidroxietil-1-O-[2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-3,4-dihidrocromen-6-il)butanedioato [9002-96-4; 30999-06-5]) también llamado Speziol TPGS Pharma, VEGS.

En algunas realizaciones, el solubilizante es Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF).

En algunas realizaciones, la concentración del Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF) varía de aproximadamente 70% p/p a aproximadamente 99,9% p/p, de aproximadamente 75% p/p a aproximadamente 99,7% p/p, de aproximadamente 80% p/p a aproximadamente 99,5% p/p, de aproximadamente 85% p/p a aproximadamente 99,2% p/p, o de aproximadamente 90% p/p a aproximadamente 99% p/p.

En algunas realizaciones, el solubilizante es una mezcla de Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM) y Polioxil 35 aceite de ricino (Kolliphor EL).

En algunas realizaciones, la concentración del Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM) varía de aproximadamente 50% p/p a aproximadamente 99% p/p, de aproximadamente 55% p/p a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 60% p/p a aproximadamente 90% p/p, de aproximadamente 65% p/p a aproximadamente 85% p/p, de aproximadamente 67% p/p a aproximadamente 82% p/p, o de aproximadamente 69% p/p a aproximadamente 79% p/p. En algunas realizaciones, la concentración del Polioxil 35 aceite de ricino (Kolliphor EL) varía de aproximadamente 5% p/p a aproximadamente 40% p/p, de aproximadamente 8% p/p a aproximadamente 35% p/p, de aproximadamente 10% p/p a aproximadamente 30% p/p, de aproximadamente 12% p/p a aproximadamente 27% p/p, o de aproximadamente 14% p/p a aproximadamente 24% p/p.

En algunas realizaciones, el solubilizante es una mezcla de Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM) y del Polioxil 35 aceite de ricino (Kolliphor EL), en donde la concentración del Monocaprilocaprato (Capmul MCM) varía de 67% p/p a 82% y la concentración del Polioxil 35 aceite de ricino (Kolliphor EL) varía de aproximadamente 5% p/p a aproximadamente 30% p/p.

En algunas realizaciones, el solubilizante es una mezcla de Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM) y Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF).

En algunas realizaciones, la concentración del Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM) varía de aproximadamente 35% p/p a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 40% p/p a aproximadamente 90% p/p, de aproximadamente 45% p/p a aproximadamente 85% p/p, de aproximadamente 55% p/p a aproximadamente 80% p/p, de aproximadamente 60% p/p a aproximadamente 75% p/p, o de aproximadamente 62% p/p a aproximadamente 72% p/p. En algunas realizaciones, la concentración del Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF) varía de aproximadamente 10% p/p a aproximadamente 50% p/p, de aproximadamente 15% p/p a aproximadamente 45% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 40% p/p, de aproximadamente 22% p/p a aproximadamente 37% p/p, o de aproximadamente 24% p/p a aproximadamente 34% p/p.

En algunas realizaciones, el solubilizante es una mezcla de Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM) y Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF), en donde la concentración del Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM) varía de aproximadamente 40% p/p a aproximadamente 75% p/p y la concentración del Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF) varía de 15% p/p a aproximadamente 40% p/p.

En algunas realizaciones, el solubilizante es una mezcla de Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM) y Polisorbato 80 (Tween 80).

En algunas realizaciones, la concentración del Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM) varía de aproximadamente 15% p/p a aproximadamente 70% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 65% p/p, de aproximadamente 25% p/p a aproximadamente 60% p/p, de aproximadamente 30% p/p a aproximadamente 55% p/p, de aproximadamente 35% p/p a aproximadamente 50% p/p, o de aproximadamente 37% p/p a aproximadamente 47% p/p. En algunas realizaciones la concentración del Polisorbato 80 (Tween 80) varía de aproximadamente 3% p/p a aproximadamente 25% p/p, de aproximadamente 4% p/p a aproximadamente 20% p/p, de aproximadamente 5% p/p a aproximadamente 17% p/p, de aproximadamente 6% p/p a aproximadamente 14% p/p, o de aproximadamente 7% p/p a aproximadamente 13% p/p.

En algunas realizaciones, el solubilizante es una mezcla de Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM) y Polisorbato 80 (Tween 80), en donde la concentración del Monocaprilocaprato (Capmul MCM) varía de 30% p/p a 42% p/p, y la concentración del Polisorbato 80 (Tween 80) varía de 9% p/p a 10% p/p .

En algunas realizaciones, el solubilizante es una mezcla de Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM), Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF), y Polisorbato 80 (Tween 80).

En algunas realizaciones, la concentración del Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM) varía de aproximadamente

15% p/p a aproximadamente 60% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 65% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 55% p/p, de aproximadamente 25% p/p a aproximadamente 50% p/p, de aproximadamente 30% p/p a aproximadamente 45% p/p, o de aproximadamente 32% p/p a aproximadamente 42% p/p. En algunas realizaciones, la concentración del Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF) varía de aproximadamente 3% p/p a aproximadamente 25% p/p, de aproximadamente 4% p/p a aproximadamente 20% p/p, de aproximadamente 5% p/p a aproximadamente 17% p/p, de aproximadamente 6% p/p a aproximadamente 14% p/p, o de aproximadamente 7% p/p a aproximadamente 13% p/p. En algunas realizaciones, la concentración del Polisorbato 80 (Tween 80) varía de aproximadamente 3% p/p a aproximadamente 25% p/p, de aproximadamente 4% p/p a aproximadamente 20% p/p, de aproximadamente 5% p/p a aproximadamente 17% p/p, de aproximadamente 6% p/p a aproximadamente 14% p/p, o de aproximadamente 7% p/p a aproximadamente 13% p/p.

En algunas realizaciones, el solubilizante es una mezcla de Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM), Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF), y Polisorbato 80 (Tween 80), en donde la concentración del Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM) varía de 30 p/p a 40% p/p, la concentración de Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF) varía de 9% p/p a 10% p/p, la concentración del Polisorbato 80 (Tween 80) varía de 9% p/p a 10% p/p.

Los solubilizantes según la invención están disponibles comercialmente. Así, por ejemplo, Monocaprilocaprato (Capmul MCM) está disponible en Abitec Corporation, Janesville, WI, EE. UU.; Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF) está disponible en Gattefossé, Saint Priest, Francia; Polisorbato 80 (Tween 80) está disponible en Croda Inc, Mill Hall, PA, EE.UU .; y Polioxil 35 aceite de ricino (Kolliphor EL) está disponible en BASF SE, Ludwigshafen, Alemania.

Emulsionantes

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica de la presente divulgación comprende un emulsionante.

En algunas realizaciones, la concentración del emulsionante varía de aproximadamente 15% p/p a aproximadamente 70% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 65% p/p, de aproximadamente 25% p/p a aproximadamente 60% p/p, de aproximadamente 30% p/p a aproximadamente 55% p/p, de aproximadamente 35% p/p a aproximadamente 50% p/p, o de aproximadamente 38% p/p a aproximadamente 48% p/p.

En algunas realizaciones, la concentración del emulsionante varía de aproximadamente 15% p/p a aproximadamente 60% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 65% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 55% p/p, de aproximadamente 25% p/p a aproximadamente 50% p/p, de aproximadamente 30% p/p a aproximadamente 45% p/p, o de aproximadamente 33% p/p a aproximadamente 43% p/p.

Los emulsionantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de las mezclas de [con los números CAS mostrados entre paréntesis]: Acacia [9000-01-5]. Agar [9002-18-0]. Alginato de amonio [9005-34-9]. Glycyrrhizate de amonio (□-D-ácido glucopiranosidúrico, (3□,20□)-20-carboxi-11-oxo-30-norlean-12-en-3-il-2-O-□□-D-sal de glucopiranuronosil-monoamonio; anhidro [53956-04-0]; (□-D-ácido glucopiranosidúrico, (3□,20□)-20-carboxi-11-oxo-30-norlean-12-en-3-il-2-O-□□-D-glucopiranuronosil-, sal de monoamonio; pentahidrato [1407-03-0]) también llamado Magnasweet. Alginato de calcio [9005-35-0] también llamado Calginato, Kaltostat. Estearato de calcio (ácido octadecanoico sal de calcio [1592-23-0]) también llamado Ceasit PC, Kemistab EC-F, Synpro. Ácido cáprico [334-48-5]. Carbómero ([9003-01-4] nombres alternativos (Carbómero 934 [9007-16-3]; Carbómero homopolímero Tipo C [9007-17-4]; Carbómero 941 [9062-04-08]; Carbómero carboxipolimetileno [9007-20-9])) también llamado Acrypol, Acritamer, Carbopol, Pemulen, Tego Carbómero. Ceratonia (goma de algarroba [9000-40-2]) también llamado Meyprofleur. Alcohol cetoestearílico [67762-27-0; 8005-44-5] también llamado Crodacol CS90, DUB SC 20D, Kolliwax CSA, Lanette O, Speziol C16-18 Pharma, Tego Alcanol 1618, Tego Alcanol 6855. Alcohol cetílico (hexadecano-1-ol [36653-82-4]) también llamado Avol, Cachalot, Cetanol, Crodacol C70, Crodacol C90, Crodacol C95, HallStar CO-1695, Hyfatol 16-95, Kessco CA, Lanette 16, Lipocol C, Nacol 16-95, Rita CA, Speziol C16 Pharma, Tego Alcanol 16, Vegarol 1695, Vegarol 1698. Palmitato de cetilo (hexadecil hexadecanoato [540-10-3]) también llamado Crodamol CP, DUBCARE PC, Dynacerin CP, Estol 3694, Hallstar 653, Kessco CP, Palmil C, Pelemol CP, Sabowax CP, Stepan 653. Colesterol (colest-5-en-3□-ol [57-88-5]). Colofonia ((2R,3S,4S,5R,6R)-2-(hidroximetil)-6-[E]-3-fenilprop-2-enoxi]oxano-3,4,5-triol [8050-09-7; 8050-10-0]). Dietanolamina (2,2'-iminobisetanol [111-42-2]). Gliceril monooleato (9-ácido octadecenóico (Z), monoester con 1,2,3-propano-triol [25496-72-4]) también llamado Aldo MO, Capmul GMO, Drewmulse GMO, DUB OG, DUBCARE OG, Hallstar GMO, Inwitor 948, Kessco GMO, Ligalub, Monomuls 90-O18, Peceol. Aceite de Palma Hidrogenado [68514-74-9; 8033-29-2] también llamado Cegesoft, Dynasan P60, Softisan 154. Hidroxipropil celulosa (celulosa, 2-hidroxipropil eter [9004-62-2]) también llamado Aero Whip, Coatcel, Klucel, Nisso HPC. Hidroxipropil almidón [113894-92-1]). Lanolin (anhidro lanolin [8006-54-0]) también llamado Coronet, E913, Lanis, Lantrol 1650, Pharmalan, Protalan anhidro. Lanolin, hidroso [8020-86-4]. Ácido laurico (ácido dodecanóico[143-07-7]) también llamado C-1297, Ácido hidrofol 1255, Ácido hidrofol 1295, Hystrene 9512, Kortacid 1299, Lunac L70, Neo-fat 12, Neo-fat 12-43, Ninol AA62 Extra, Prifac 2920, Univol U314, Wecoline 1295. Óxido de Magnesio [1309-48-4] también llamado Descote, E530, Magcal, Magchem 100, Magnyox, Marmag, Oximag. Triglicéridos de cadena mediana [438544-49-1] también llamado Bergabest, Captex 300, Captex 355, Coconad, Crodamol GTCC, Delios, Kollisolv MCT, Labrafac CC, Labrafac Lipo, Labrafac WL1349, Miglyol 810, Miglyol 812, Myritol, Neobee M5, Nesatol, ProKote 2855, Stelliesters MCT, Waglinol 3/9280. Metilcelulosa (celulosa metil ester [9004-67-5] también llamado Benecel, BonuCel, Cellacol, Culminal MC, E461, Mapolose, Metocel, Metolosa, Rutocel

A 55 RT, Tilose, Viscol. Mineral oil [8012-95-1] y Alcoholes de lanolina [8027-33-6] también llamado Amerchol L-101, Protalan M-16, Protalan M-26, Vilvanolin. Almidón modificado (incluye acetilatod dialmidón adipato [65996-63-6]; almidón de maíz ceroso tratado con ácido [68909-37-5]; dialmidón fosfato, base de maíz ceroso [55963-33-2]; almidón de maíz ceroso oxidado [65996-62-5]; octenil sódico succinato de almidón [66829-29-6]) también llamado Amprac, C*Pharm, Capsul, Clearam, Cleargum, E1401-1452, Hi-Cap, Instant Pure-Cote, Lycoat, Pure-Cote, Pure-Gel, Purity, Purity Gum, Uni-Pure. Monoetanolamina (2-aminoetanol [141-43-5]). Ácido mirístico (ácido tetradecanoico [544-63-8] también llamado Edenor C14 98-100. Alcohol miristílico (tetradecan-1-ol 112-72-1]) también llamado Dytol R-52, Lanette Wax KS, Lorol C14-95, Loxanol V, Nacol 14-95, Nacol 14-98, Unihidag WAX-14. Octildodecanol [5333-42-6] también llamado Euthanol G PH, Jarcol 1-20, Jeecol ODD, STELLIESTERS ODOL. Goma de acacia modificada con OSA [455885-22-0]. Ácido palmítico (ácido hexadecanóico [57-10-13]) también llamado Edenor C16 98-100, Emersol 140, Emersol 143, Hidrofol, Hystrene 9016, Industrene 4516, Lunac P-95. Pectina [9000-69-5]) también llamado E440, Genu, Unipectina U. Policarbofil [9003-97-8] también llamado Noveon AA-1. Polioxietileno estearatos (polioxietileno estearato [9004-99-3]; polioxietileno diestearato [9005-08-7]) también llamado Marlosol con ejemplos específicos Polioxil 2 estearato también llamado Hodag DGS, Lipo DGS, Lipopeg 2-DEGS; Polioxil 4 estearato también llamado Acconon 200-MS, Hodag 20-S, Lipopeg 2-DEGS, Protamato 200-DPS; Polioxil 6 estearato también llamado Cerasynt 616, DUB SPEG, Kessco PEG 300 Monoestearato, Lipal 300S, Lipopeg 3-S, Polistato C, Protamato 300-DPS; Polioxil 8 estearato también llamado Acconon 400-MS, Cerasynt 660, Cithrol 4MS, Crodet S8, Emerest 2640, Grocor 400, Hodag 40-S, Kessco PEG-400 Monoestearato, Lipopeg 4-S, Myrj 45, Pegosperse 400 MS, Protomato 400-DPS, Ritapeg 400 MS; Polioxil 12 estearato también llamado Hodag 60-S, Kessco PEG-600 Monoestearato, Lipopeg 6-S, Pegosperse 600 MS, Protomato 600-DPS; Polioxil 20 estearato también llamado Cerasynt 840, Hodag 100-S, Kessco PEG-1000 Monoestearato, Lipopeg 10-S, Myrj 49, Pegosperse 1000MS, Protomato 1000-DPS; Polioxil 30 estearato también llamado Myrj 51; Polioxil 40 estearato también llamado Crodet S40, E431, Emerest 2672, Hodag POE (40) MS, Lipal 395, Lipopeg 39-S, Myrj 52, Protamato 2000-DPS, Ritox 52, Simusol M52; Polioxil 50 estearato también llamado Atlas G-2153, Crodet S50, Lipal 505, Myrj 53; Polioxil 100 estearato también llamado Lipopeg 100-S, Myrj 59, Protomato 4400-DPS, Ritox 53; Polioxil 150 estearato también llamado Hodag 600-S, Ritox 59; Polioxil 4 diestearato también llamado Hodag 22-S; Polioxil 8 diestearato también llamado Hodag 42-S, Kessco PEG 400 DS, Protamato 400-DS; Polioxil 12 diestearato también llamado Hodag 62-S, Kessco PEG 600 Diestearato, Protamato 600-DS; Polioxil 32 diestearato también llamado Hodag 154-S, Kessco PEG 1540 Diestearato; Polioxil 150 diestearato también llamado Hodag 602-S, Kessco PEG 6000 DS, Lipopeg 6000DS, Protamato 6000-DS. Alginato de potasio [9005-36-1] también llamado Kelmar mejorado, Protanal. Propileno glicol alginato [9005-37-2] también llamado E405, Kelcoloid, Kimiloid, Manucol Ester, PGA, Profoam, TIC Preprobado. Safflower glicéridos [79982-97-1]. Saponita [1319-41-1] también llamado Afrodit, Imvite 1016, Ionita P, Laponita, SapCa-1, Smectiton SA, SMI 200H, Stevensonita, Sumecton 5A, SY 5, Veegum S6198. Borato de sodio (tetraborato disódico decahidrato [1303-96-4]) también llamado E285. Citrato de sodio dihidrato (trisodio 2-hidroxipropano-1,2,3-tricarboxilato dihidrato [6132-0403]). Lactato de sodio [72-17-3] también llamado E325, Lacolin, Patlac, Purasal, Ritalac NAL. Estereato de sodio (octadecenoato de sodio [822-16-2]) también llamado Kemilub ES, Prodhygine, STELLIESTERS SE 5S. Alcohol esterilizado (1-octadecanol [112-92-5]) también llamado Alfol 18, Cachalot, Crodacol S95, Hyfatol 18-95, Hyfatol 18-98, Kolliwax SA, Lanette 18, Lipocol S, Nacol 18-94, Nacol 18-98, Nacol 18-99, Rita SA, Speziol C18 Pharma, Estearol, Estenol, Tego Alcanol 18, Vegarol 1895, Vegarol 1898. Tragacanto (Goma de tragacanto [9000-65-1]) también llamado E413. Trietanolamina (2,2',2"-nitrilotrietanol [102-71-6]) también llamado Tealan. Goma xantana [11138-66-2] también llamado Grindsted, Keldent, Keltrol, Rhodicare S, Rhodigel, Rhodopol, Satiaxane U, Vanzan NF, Xantural.

En algunas realizaciones, el emulsionante es Gliceril Monooleato (Peceol).

En algunas realizaciones, la concentración del Gliceril Monooleato (Peceol) varía de aproximadamente 15% p/p a aproximadamente 70% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 65% p/p, de aproximadamente 25% p/p a aproximadamente 60% p/p, de aproximadamente 30% p/p a aproximadamente 55% p/p, de aproximadamente 35% p/p a aproximadamente 50% p/p, o de aproximadamente 38% p/p a aproximadamente 48% p/p.

En algunas realizaciones, la concentración del Gliceril Monooleato (Peceol) varía de aproximadamente 15% p/p a aproximadamente 60% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 65% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 55% p/p, de aproximadamente 25% p/p a aproximadamente 50% p/p, de aproximadamente 30% p/p a aproximadamente 45% p/p, o de aproximadamente 33% p/p a aproximadamente 43% p/p.

Los emulsionantes según la invención están disponibles comercialmente. Así, por ejemplo, Gliceril Monooleato (Peceol) está disponible comercialmente en Gattefossé, Saint Priest, Francia.

Antioxidantes

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica de la presente divulgación comprende un antioxidante.

En algunas realizaciones, la concentración del antioxidante varía de aproximadamente 0,02% p/p a aproximadamente 5% p/p, de aproximadamente 0,05% p/p a aproximadamente 4% p/p, de aproximadamente 0,1% p/p a aproximadamente 3% p/p, de aproximadamente 0,2% p/p a aproximadamente 2% p/p, de aproximadamente 0,3% p/p a aproximadamente 1,8% p/p, o de aproximadamente 0,5% p/p a aproximadamente 1,5% p/p.

En algunas realizaciones, la concentración del antioxidante varía de aproximadamente 0,005% p/p a aproximadamente

3% p/p, de aproximadamente 0,01% p/p a aproximadamente 2% p/p, de aproximadamente 0,02% p/p a aproximadamente 1% p/p, de aproximadamente 0,05% p/p a aproximadamente 0,5% p/p, de aproximadamente 0,08% p/p a aproximadamente 0,4% p/p, o de aproximadamente 0,1% p/p a aproximadamente 0,3% p/p.

En algunas realizaciones, la concentración del antioxidante varía de aproximadamente 0,002% p/p a aproximadamente 2% p/p, de aproximadamente 0,005% p/p a aproximadamente 1% p/p, de aproximadamente 0,01% p/p a aproximadamente 0,5% p/p, de aproximadamente 0,02% p/p a aproximadamente 0,3% p/p, de aproximadamente 0,03% p/p a aproximadamente 0,2% p/p, o de aproximadamente 0,05% p/p a aproximadamente 0,15% p/p.

En algunas realizaciones, la concentración del antioxidante varía de aproximadamente 0,0005% p/p a aproximadamente 1% p/p, de aproximadamente 0,001% p/p a aproximadamente 0,5% p/p, de aproximadamente 0,002% p/p a aproximadamente 0,2% p/p, de aproximadamente 0,005% p/p a aproximadamente 0,1% p/p, de aproximadamente 0,01% p/p a aproximadamente 0,05% p/p, o de aproximadamente 0,02% p/p a aproximadamente 0,04% p/p.

Los antioxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, uno cualquiera o una mezcla de [números CAS mostrados entre paréntesis]: bisulfito sódico de acetona (ácido 2-hidroxi-2-propanosulfónico, sal sódica [540-92-1]). Alfa tocoferol (una mezcla racémica (±)-(2RS,4'RS,8'RS)-2,5,7,8-tetrametil-2-(4',8',12'-trimetiltridecil)-6-cromanol [10191-41-0]) – también llamado DL-alfa tocoferol, y la forma naturalmente ocurrente D-alfa tocoferol (2R,4'R,8'R)-alfa-tocoferol)) también llamado Coferol F1300, E307, Vitamina E. Ácido ascórbico (L-(+)-Ácido ascórbico [50-81-7]) también llamado C-97, E300. Ascorbil palmitato (L-Ácido ascórbico 6-hexdecanoato [137-66-6]) también llamado E304). Butilato de hidroxianisol (BHA) (2-terc-butil-4-metoxifenol [25013-16-5]) también llamado E320, Nipanox BHA, Nipantiox 1-F, Tenox BHA. Butilato de hidroxitolueno (BHT) (2,6-di-terc-butil-4-metilfenol [128-37-0] también llamado Agidol, Dalpac, E321, Embanox BHT, Impruvol, Ionol CP, Nipanox BHT, OHS28890, Sustane, Tenox BHT, Topanol, Vianol. Dioxido de Carbón [124-38-9] también llamado E290. Monohidrato de ácido cítrico (2-hidroxi-1,2,3-monohidrato de ácido propanetricarboxílico [5949-29-1] también llamado E330. Dodecil galato (dodecil 3,4,5-trihidroxibenzoato [1166-52-5]) también llamado E312, Nipagallin LA, Progallin LA. Ácido eritórbico (D-isoácido ascórbico [89-65-6]) también llamado E315. Etil oleato ((Z)-9-ácido octadecenóico, etil ester [111-62-6]) también llamado Crodamol EO, DUBCARE OE, Kessco EO. Histidina ((S)-2-amino-3-(imidazol-4-il)ácido propanóico [71-00-1]) también llamado Ajipure. Ácido málico (ácido hidroxibutanodioico [6915-15-7; (RS)-(±)-ácido hidroxibutanodioico [617-48-1]) también llamado E296. D-Mannosa ((3S,4S,5S,6R)-6-(hidroximetil)oxano-2,3,4,5-tetrol [3458-28-4] también llamado MannoTab. Monotioglicerol (3-mercapto-1,2-propanediol [96-27-5]). Niacinamida (3-piridinacarboxamida [98-92-0]). Octil galato (octil 3,4,5-trihidroxibenzoato [1034-01-1]) también llamado E311. Ácido fosfórico (ortoácido fosfórico [7664-38-2]) también llamado E338. Metabisulfito de potasio (pirosulfito dipotásico [16731-55-8]) también llamado E224. Ácido propiónico [79-09-4] también llamado E280. Propil galato (3,4,5-ácido trihidroxibenzoico propil ester [121-79-9] también llamado E310, Progallin P, Tenox PG. Ascorbato sódico (monosodio L-(+)-ascorbato [134-03-2] también llamado E301, SA-99. Formaldehído sulfoxilato de sodio ([149-44-0]; Formaldehído sulfoxilato de sodio dihidrato [6035-47-8]) también llamado Rongalite. Metabisulfito de sodio (pirosulfito de sodio [7681-57-4]) también llamado E221. Sulfito de sodio [7757-83-7] también llamado E221. Tiosulfato de sodio (Tiosulfato de sodio anhidro [7772-98-7]; Tiosulfato de sodio pentahidrato [10102-17-7]) también llamado Ametox, Sodotiol, Sulfotiorina. Dióxido de azufre [7446-09-05] también llamado E220. Timol ([89-83-8]; *m*-Timol [3228-0303]) también llamado Flavinol, Intrasol, Medophill.

En algunas realizaciones, el antioxidante se selecciona de DL-alfa tocoferol (Vitamina E), butilato de hidroxitolueno (BHT), y butilato de hidroxianisol (BHA), y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, el antioxidante es butilato de hidroxitolueno (BHT).

En algunas realizaciones, la concentración del butilato de hidroxitolueno (BHT) varía de aproximadamente 0,0005% p/p a aproximadamente 1% p/p, de aproximadamente 0,001% p/p a aproximadamente 0,5% p/p, de aproximadamente 0,002% p/p a aproximadamente 0,2% p/p, de aproximadamente 0,005% p/p a aproximadamente 0,1% p/p, de aproximadamente 0,01% p/p a aproximadamente 0,05% p/p, o de aproximadamente 0,02% p/p a aproximadamente 0,04% p/p.

En algunas realizaciones, el antioxidante es butilato de hidroxianisol (BHA).

En algunas realizaciones, la concentración del butilato de hidroxianisol (BHA) varía de aproximadamente 0,0005% p/p a aproximadamente 1% p/p, de aproximadamente 0,001% p/p a aproximadamente 0,5% p/p, de aproximadamente 0,002% p/p a aproximadamente 0,2% p/p, de aproximadamente 0,005% p/p a aproximadamente 0,1% p/p, de aproximadamente 0,01% p/p a aproximadamente 0,05% p/p, o de aproximadamente 0,02% p/p a aproximadamente 0,04% p/p.

En algunas realizaciones, el antioxidante es DL-alfa tocoferol (Vitamina E).

En algunas realizaciones, la concentración del DL-alfa tocoferol (Vitamina E) varía de aproximadamente 0,02% p/p a aproximadamente 5% p/p, de aproximadamente 0,05% p/p a aproximadamente 4% p/p, de aproximadamente 0,1% p/p a aproximadamente 3% p/p, de aproximadamente 0,2% p/p a aproximadamente 2% p/p, de aproximadamente 0,3% p/p a aproximadamente 1,8% p/p, de aproximadamente 0,5% p/p a aproximadamente 1,5% p/p, o de 0,05 p/p a 1,5 p/p.

En algunas realizaciones, la concentración del DL-alfa tocoferol (Vitamina E) varía de aproximadamente 0,005% p/p a aproximadamente 3% p/p, de aproximadamente 0,01% p/p a aproximadamente 2% p/p, de aproximadamente 0,02% p/p a aproximadamente 1% p/p, de aproximadamente 0,05% p/p a aproximadamente 0,5% p/p, de aproximadamente 0,08% p/p a aproximadamente 0,4% p/p, o de aproximadamente 0,1% p/p a aproximadamente 0,3% p/p.

En algunas realizaciones, la concentración del DL-alfa tocoferol (Vitamina E) varía de aproximadamente 0,002% p/p a aproximadamente 2% p/p, de aproximadamente 0,005% p/p a aproximadamente 1% p/p, de aproximadamente 0,01% p/p a aproximadamente 0,5% p/p, de aproximadamente 0,02% p/p a aproximadamente 0,3% p/p, de aproximadamente 0,03% p/p a aproximadamente 0,2% p/p, o de aproximadamente 0,05% p/p a aproximadamente 0,15% p/p.

Los antioxidantes según la invención están disponibles comercialmente. Así, por ejemplo DL- alfa-tocoferol (Vitamina E) se encuentra disponible de BASF SE, Ludwigshafen, Alemania; Butilato de hidroxianisol (BHA) se encuentra disponible de Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA; y Butilato de hidroxitolueno (BHT) se encuentra disponible de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania.

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica comprende:

(a) Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) un solubilizante seleccionado de Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF), Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM), Polioxil 35 aceite de ricino (Kolliphor EL), Polisorbato 80 (Tween 80), y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica comprende:

(a) Compuesto A; y

(b) un solubilizante seleccionado de Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF), Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM), Polioxil 35 aceite de ricino (Kolliphor EL), Polisorbato 80 (Tween 80), y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica comprende:

(a) Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un solubilizante seleccionado de Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF), Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM), Polioxil 35 aceite de ricino (Kolliphor EL), Polisorbato 80 (Tween 80), y mezclas de los mismos; y

(c) un antioxidante seleccionado de butilato de hidroxitolueno (BHT), butilato de hidroxianisol (BHA), DL-alfa tocoferol (Vitamina E), y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica comprende:

(a) Compuesto A;

(b) un solubilizante seleccionado de Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF), Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM)Polioxil 35 aceite de ricino (Kolliphor EL), Polisorbato 80 (Tween 80), y mezclas de los mismos; y

(c) un antioxidante seleccionado de butilato de hidroxitolueno (BHT), butilato de hidroxianisol (BHA), DL-alfa tocoferol (Vitamina E), y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica comprende:

(a) Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) un solubilizante seleccionado de Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF), Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM), Polioxil 35 aceite de ricino (Kolliphor EL), Polisorbato 80 (Tween 80), y mezclas de los mismos;

(c) un emulsionante siendo Gliceril Monooleato (Peceol); y

(d) un antioxidante seleccionado de butilato de hidroxitolueno (BHT), butilato de hidroxianisol (BHA), DL-alfa tocoferol (Vitamina E), y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica comprende:

(a) Compuesto A;

(b) un solubilizante seleccionado de Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF), Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM), Polioxil 35 aceite de ricino (Kolliphor EL), Polisorbato 80 (Tween 80), y mezclas de los mismos;

(c) un emulsionante siendo Gliceril Monooleato (Peceol); y

(d) un antioxidante seleccionado de butilato de hidroxitolueno (BHT), butilato de hidroxianisol (BHA), DL-alfa tocoferol (Vitamina E), y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica comprende Compuesto A, Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF), y Butilato de hidroxitolueno (BHT).

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica comprende:

(a) Compuesto A presente en una concentración que varía de aproximadamente 0,1% p/p a aproximadamente 50% p/p, de aproximadamente 0,2% p/p a aproximadamente 40% p/p, de aproximadamente 0,3% p/p a aproximadamente 30% p/p, de aproximadamente 0,5% p/p a aproximadamente 20% p/p, de aproximadamente 0,8% p/p a aproximadamente 15% p/p, o de aproximadamente 1% p/p a aproximadamente 10% p/p;

(b) Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF) presente en una concentración que varía de aproximadamente 70% p/p a aproximadamente 99,9% p/p, de aproximadamente 75% p/p a aproximadamente 99,7% p/p, de aproximadamente 80% p/p a aproximadamente 99,5% p/p, de aproximadamente 85% p/p a aproximadamente 99,2% p/p, o de aproximadamente 90% p/p a aproximadamente 99% p/p; y

(c) Butilato de hidroxitolueno (BHT) presente en una concentración que varía de aproximadamente 0,0005% p/p a aproximadamente 1% p/p, de aproximadamente 0,001% p/p a aproximadamente 0,5% p/p, de aproximadamente 0,002% p/p a aproximadamente 0,2% p/p, de aproximadamente 0,005% p/p a aproximadamente 0,1% p/p, de aproximadamente 0,01% p/p a aproximadamente 0,05% p/p, o de aproximadamente 0,02% p/p a aproximadamente 0,04% p/p

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica comprende Compuesto A, Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM)Polioxil 35 aceite de ricino (Kolliphor EL), y butilato de hidroxitolueno (BHT).

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica comprende:

(a) Compuesto A presente en una concentración que varía de aproximadamente 0,1% p/p a aproximadamente 50% p/p, de aproximadamente 0,2% p/p a aproximadamente 40% p/p, de aproximadamente 0,3% p/p a aproximadamente 30% p/p, de aproximadamente 0,5% p/p a aproximadamente 20% p/p, de aproximadamente 0,8% p/p a aproximadamente 15% p/p, o de aproximadamente 1% p/p a aproximadamente 10% p/p;

(b1) Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM) presente en una concentración que varía de aproximadamente 50% p/p a aproximadamente 99% p/p, de aproximadamente 55% p/p a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 60% p/p a aproximadamente 90% p/p, de aproximadamente 65% p/p a aproximadamente 85% p/p, de aproximadamente 67% p/p a aproximadamente 82% p/p, o de aproximadamente 69% p/p a aproximadamente 79% p/p;

(b2) Polioxil 35 aceite de ricino (Kolliphor EL) presente en una concentración que varía de aproximadamente 5% p/p a aproximadamente 40% p/p, de aproximadamente 8% p/p a aproximadamente 35% p/p, de aproximadamente 10% p/p a aproximadamente 30% p/p, de aproximadamente 12% p/p a aproximadamente 27% p/p, o de aproximadamente 14% p/p a aproximadamente 24% p/p; y

(c) Butilato de hidroxitolueno (BHT) presente en una concentración que varía de aproximadamente 0,0005% p/p a aproximadamente 1% p/p, de aproximadamente 0,001% p/p a aproximadamente 0,5% p/p, de aproximadamente 0,002% p/p a aproximadamente 0,2% p/p, de aproximadamente 0,005% p/p a aproximadamente 0,1% p/p, de aproximadamente 0,01% p/p a aproximadamente 0,05% p/p, o de aproximadamente 0,02% p/p a aproximadamente 0,04% p/p.

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica comprende Compuesto A, Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM), Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF), y Butilato de hidroxianisol (BHA).

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica comprende:

(a) Compuesto A presente en una concentración que varía de aproximadamente 0,1% p/p a aproximadamente 50% p/p, de aproximadamente 0,2% p/p a aproximadamente 40% p/p, de aproximadamente 0,3% p/p a aproximadamente 30% p/p, de aproximadamente 0,5% p/p a aproximadamente 20% p/p, de aproximadamente 0,8% p/p a aproximadamente 15% p/p, o de aproximadamente 1% p/p a

aproximadamente 10% p/p;

(b1) Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM) presente en una concentración que varía de aproximadamente 35% p/p a aproximadamente 95% p/p, de aproximadamente 40% p/p a aproximadamente 90% p/p, de aproximadamente 45% p/p a aproximadamente 85% p/p, de aproximadamente 55% p/p a aproximadamente 80% p/p, de aproximadamente 60% p/p a aproximadamente 75% p/p, o de aproximadamente 62% p/p a aproximadamente 72% p/p;

(b2) Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF) presente en una concentración que varía de aproximadamente 10% p/p a aproximadamente 50% p/p, de aproximadamente 15% p/p a aproximadamente 45% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 40% p/p, de aproximadamente 22% p/p a aproximadamente 37% p/p, o de aproximadamente 24% p/p a aproximadamente 34% p/p; y

(c) Butilato de hidroxianisol (BHA) presente en una concentración que varía de aproximadamente 0,0005% p/p a aproximadamente 1% p/p, de aproximadamente 0,001% p/p a aproximadamente 0,5% p/p, de aproximadamente 0,002% p/p a aproximadamente 0,2% p/p, de aproximadamente 0,005% p/p a aproximadamente 0,1% p/p, de aproximadamente 0,01% p/p a aproximadamente 0,05% p/p, o de aproximadamente 0,02% p/p a aproximadamente 0,04% p/p.

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica comprende Compuesto A, Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM), Polisorbato 80 (Tween 80), Gliceril Monooleato (Peceol), y DL-alfa tocoferol (Vitamina E).

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica comprende:

(a) Compuesto A presente en una concentración que varía de aproximadamente 0,1% p/p a aproximadamente 50% p/p, de aproximadamente 0,2% p/p a aproximadamente 40% p/p, de aproximadamente 0,3% p/p a aproximadamente 30% p/p, de aproximadamente 0,5% p/p a aproximadamente 20% p/p, de aproximadamente 0,8% p/p a aproximadamente 15% p/p, o de aproximadamente 1% p/p a aproximadamente 10% p/p;

(b1) Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM) presente en una concentración que varía de aproximadamente 15% p/p a aproximadamente 70% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 65% p/p, de aproximadamente 25% p/p a aproximadamente 60% p/p, de aproximadamente 30% p/p a aproximadamente 55% p/p, de aproximadamente 35% p/p a aproximadamente 50% p/p, o de aproximadamente 37% p/p a aproximadamente 47% p/p;

(b2) Polisorbato 80 (Tween 80) presente en una concentración que varía de aproximadamente 3% p/p a aproximadamente 25% p/p, de aproximadamente 4% p/p a aproximadamente 20% p/p, de aproximadamente 5% p/p a aproximadamente 17% p/p, de aproximadamente 6% p/p a aproximadamente 14% p/p, o de aproximadamente 7% p/p a aproximadamente 13% p/p;

(c) Gliceril Monooleato (Peceol) presente en una concentración que varía de aproximadamente 15% p/p a aproximadamente 70% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 65% p/p, de aproximadamente 25% p/p a aproximadamente 60% p/p, de aproximadamente 30% p/p a aproximadamente 55% p/p, de aproximadamente 35% p/p a aproximadamente 50% p/p, o de aproximadamente 38% p/p a aproximadamente 48% p/p; y

(d) DL-alfa tocoferol (Vitamina E) presente en una concentración que varía de aproximadamente 0,02% p/p a aproximadamente 5% p/p, de aproximadamente 0,05% p/p a aproximadamente 4% p/p, de aproximadamente 0,1% p/p a aproximadamente 3% p/p, de aproximadamente 0,2% p/p a aproximadamente 2% p/p, de aproximadamente 0,3% p/p a aproximadamente 1,8% p/p, o de aproximadamente 0,5% p/p a aproximadamente 1,5% p/p.

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica comprende Compuesto A, Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM), Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF), Polisorbato 80 (Tween 80), Gliceril Monooleato (Peceol), y DL-alfa tocoferol (Vitamina E).

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica comprende:

(a) Compuesto A presente en una concentración que varía de aproximadamente 0,1% p/p a aproximadamente 50% p/p, de aproximadamente 0,2% p/p a aproximadamente 40% p/p, de aproximadamente 0,3% p/p a aproximadamente 30% p/p, de aproximadamente 0,5% p/p a aproximadamente 20% p/p, de aproximadamente 0,8% p/p a aproximadamente 15% p/p, o de aproximadamente 1% p/p a aproximadamente 10% p/p;

(b1) Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM) presente en una concentración que varía de aproximadamente 15% p/p a aproximadamente 60% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 65% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 55% p/p, de aproximadamente 25% p/p a

aproximadamente 50% p/p, de aproximadamente 30% p/p a aproximadamente 45% p/p, o de aproximadamente 32% p/p a aproximadamente 42% p/p;

(b2) Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF) presente en una concentración que varía de aproximadamente 3% p/p a aproximadamente 25% p/p, de aproximadamente 4% p/p a aproximadamente 20% p/p, de aproximadamente 5% p/p a aproximadamente 17% p/p, de aproximadamente 6% p/p a aproximadamente 14% p/p, o de aproximadamente 7% p/p a aproximadamente 13% p/p;

(b3) Polisorbato 80 (Tween 80) presente en una concentración de aproximadamente 3% p/p a aproximadamente 25% p/p, de aproximadamente 4% p/p a aproximadamente 20% p/p, de aproximadamente 5% p/p a aproximadamente 17% p/p, de aproximadamente 6% p/p a aproximadamente 14% p/p, o de aproximadamente 7% p/p a aproximadamente 13% p/p;

(c) Gliceril Monooleato (Peceol) presente en una concentración que varía de aproximadamente 15% p/p a aproximadamente 60% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 65% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 55% p/p, de aproximadamente 25% p/p a aproximadamente 50% p/p, de aproximadamente 30% p/p a aproximadamente 45% p/p, o de aproximadamente 33% p/p a aproximadamente 43% p/p; y

(d) DL-alfa tocoferol (Vitamina E) presente en una concentración que varía de aproximadamente 0,02% p/p a aproximadamente 5% p/p, de aproximadamente 0,05% p/p a aproximadamente 4% p/p, de aproximadamente 0,1% p/p a aproximadamente 3% p/p, de aproximadamente 0,2% p/p a aproximadamente 2% p/p, de aproximadamente 0,3% p/p a aproximadamente 1,8% p/p, o de aproximadamente 0,5% p/p a aproximadamente 1,5% p/p.

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica comprende:

(a) Compuesto A presente en una concentración que varía de aproximadamente 0,1% p/p a aproximadamente 50% p/p, de aproximadamente 0,2% p/p a aproximadamente 40% p/p, de aproximadamente 0,3% p/p a aproximadamente 30% p/p, de aproximadamente 0,5% p/p a aproximadamente 20% p/p, de aproximadamente 0,8% p/p a aproximadamente 15% p/p, o de aproximadamente 1% p/p a aproximadamente 10% p/p;

(b1) Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM) presente en una concentración que varía de aproximadamente 15% p/p a aproximadamente 60% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 65% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 55% p/p, de aproximadamente 25% p/p a aproximadamente 50% p/p, de aproximadamente 30% p/p a aproximadamente 45% p/p, o de aproximadamente 32% p/p a aproximadamente 42% p/p;

(b2) Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF) presente en una concentración que varía de aproximadamente 3% p/p a aproximadamente 25% p/p, de aproximadamente 4% p/p a aproximadamente 20% p/p, de aproximadamente 5% p/p a aproximadamente 17% p/p, de aproximadamente 6% p/p a aproximadamente 14% p/p, o de aproximadamente 7% p/p a aproximadamente 13% p/p;

(b3) Polisorbato 80 (Tween 80) presente en una concentración de aproximadamente 3% p/p a aproximadamente 25% p/p, de aproximadamente 4% p/p a aproximadamente 20% p/p, de aproximadamente 5% p/p a aproximadamente 17% p/p, de aproximadamente 6% p/p a aproximadamente 14% p/p, o de aproximadamente 7% p/p a aproximadamente 13% p/p;

(c) Gliceril Monooleato (Peceol) presente en una concentración que varía de aproximadamente 15% p/p a aproximadamente 60% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 65% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 55% p/p, de aproximadamente 25% p/p a aproximadamente 50% p/p, de aproximadamente 30% p/p a aproximadamente 45% p/p, o de aproximadamente 33% p/p a aproximadamente 43% p/p; y

(d) DL-alfa tocoferol (Vitamina E) presente en una concentración que varía de aproximadamente 0,005% p/p a aproximadamente 3% p/p, de aproximadamente 0,01% p/p a aproximadamente 2% p/p, de aproximadamente 0,02% p/p a aproximadamente 1% p/p, de aproximadamente 0,05% p/p a aproximadamente 0,5% p/p, de aproximadamente 0,08% p/p a aproximadamente 0,4% p/p, o de aproximadamente 0,1% p/p a aproximadamente 0,3% p/p.

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica comprende:

(a) Compuesto A presente en una concentración que varía de aproximadamente 0,1% p/p a aproximadamente 50% p/p, de aproximadamente 0,2% p/p a aproximadamente 40% p/p, de aproximadamente 0,3% p/p a aproximadamente 30% p/p, de aproximadamente 0,5% p/p a aproximadamente 20% p/p, de aproximadamente 0,8% p/p a aproximadamente 15% p/p, o de aproximadamente 1% p/p a aproximadamente 10% p/p;

(b1) Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM) presente en una concentración que varía de aproximadamente 15% p/p a aproximadamente 60% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 65% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 55% p/p, de aproximadamente 25% p/p a aproximadamente 50% p/p, de aproximadamente 30% p/p a aproximadamente 45% p/p, o de aproximadamente 32% p/p a aproximadamente 42% p/p;

(b2) Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF) presente en una concentración que varía de aproximadamente 3% p/p a aproximadamente 25% p/p, de aproximadamente 4% p/p a aproximadamente 20% p/p, de aproximadamente 5% p/p a aproximadamente 17% p/p, de aproximadamente 6% p/p a aproximadamente 14% p/p, o de aproximadamente 7% p/p a aproximadamente 13% p/p;

(b3) Polisorbato 80 (Tween 80) presente en una concentración de aproximadamente 3% p/p a aproximadamente 25% p/p, de aproximadamente 4% p/p a aproximadamente 20% p/p, de aproximadamente 5% p/p a aproximadamente 17% p/p, de aproximadamente 6% p/p a aproximadamente 14% p/p, o de aproximadamente 7% p/p a aproximadamente 13% p/p;

(c) Gliceril Monooleato (Peceol) presente en una concentración que varía de aproximadamente 15% p/p a aproximadamente 60% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 65% p/p, de aproximadamente 20% p/p a aproximadamente 55% p/p, de aproximadamente 25% p/p a aproximadamente 50% p/p, de aproximadamente 30% p/p a aproximadamente 45% p/p, o de aproximadamente 33% p/p a aproximadamente 43% p/p; y

(d) DL-alfa tocoferol (Vitamina E) presente en una concentración que varía de aproximadamente 0,002% p/p a aproximadamente 2% p/p, de aproximadamente 0,005% p/p a aproximadamente 1% p/p, de aproximadamente 0,01% p/p a aproximadamente 0,5% p/p, de aproximadamente 0,02% p/p a aproximadamente 0,3% p/p, de aproximadamente 0,03% p/p a aproximadamente 0,2% p/p, o de aproximadamente 0,05% p/p a aproximadamente 0,15% p/p.

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica comprende:

(a) Compuesto A de aproximadamente 1% p/p a aproximadamente 10% p/p o de aproximadamente 5%p/p a aproximadamente 10%;

(b1) Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM) presente en una concentración que varía de aproximadamente 30% p/p a aproximadamente 40% p/p;

(b2) Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF) presente en una concentración que varía de aproximadamente 7% p/p a aproximadamente 13% p/p;

(b3) Polisorbato 80 (Tween 80) presente en una concentración de aproximadamente 7% p/p a aproximadamente 13% p/p;

(c) Gliceril Monooleato (Peceol) presente en una concentración que varía de aproximadamente 33% p/p a aproximadamente 43% p/p; y

(d) DL-alfa tocoferol (Vitamina E) presente en una concentración que varía de aproximadamente 0,05% p/p a aproximadamente 1,5% p/p o varía de 0,5% p/v a 1,0% p/v.

Agentes Terapéuticos Adicionales

Se entiende que el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable se usa en combinación con uno o más Agentes Terapéuticos Adicionales para tratar o prevenir una enfermedad o condición descrita en este documento.

Así, en algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica de la presente divulgación comprende Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable y uno o más Agentes Terapéuticos Adicionales. Alternativamente, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable y uno o más Agentes Terapéuticos Adicionales pueden formularse en Formulaciones farmacéuticas separadas. En algunas realizaciones, las Formulaciones farmacéuticas separadas se pueden incluir en un kit farmacéutico.

Ejemplos de Agentes Terapéuticos Adicionales adecuados incluyen, pero no se limitan a, agonistas α2-adrenérgicos y agonistas del receptor de imidazolina tales como clonidina; antidepresivos que incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como citalopram, dapoxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina, e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) como desfavenlafaxina, yranlafaxina, milomilcipina moduladores y estimuladores de serotonina (SMS) como vortioxetina y vilazodona, también inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina-dopamina como tesofensina; medicamentos contra la obesidad/pérdida de peso que incluyen agonistas inversos para el receptor cannabinoide CB1 como rimonabant, y agonistas del receptor MC4 como bremelanotida, modimelanotida, PF-00446687, PL-6983, PL-8905, setmelanotida y fármacos que mejoran el control glucémico como como insulina y formas de acción prolongada de esta hormona como aspart, detemir, glargina, isófano y lispro, e inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) como anagliptina, aloglitina,

dutogliptina, linagliptina, omarigliptina, saxagliptina, sitagliptina, teneligliptina , trelagliptina y vildagliptina, y agonistas del receptor de GLP-1 como albiglutida, dulaglutida, exenatida, liraglutida, lixisenatida y semaglutida, inhibidores del transporte de sodio-glucosa del subtipo 2 (SGLT-2) como canagliflozina, dapagliflozina, ygliflozina, e inhibidores como acarbosa y miglitol, y meglitinidas como repaglinida y nateglinida, y sulfonilureas como glibenclamida (gliburida), glibornurida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glisoxepida y glyclopiramida, y tiazolidinedionas como pioglitazona y rosiglitazona, logrando también el control glucémico al disminuir la producción de glucosa hepática, disminuyendo la absorción de glucosa y aumentando la captación de glucosa mediada por insulina como metformina, y psicoestimulantes/anticonvulsivos como fentermina/topiramato inhibidor de la recaptación de norepinefrina-dopamina (NDRI), antagonistas del receptor nicotínico/antagonistas opiáceos como bupropión/naltrexona, y agonistas selectivos del receptor de serotonina 2c como lorcaserina, e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4 como apremilast, cilomilast, ibudilastilast, piclumilastilast; agonistas opioides kappa tales como análogos de dinorfina, nalfurafina y pentazocina; inhibidores de aromatasa como anastrozol, exemestano, letrozol y testolactona; agonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina tales como leuprolida, buserelina, histrelina, goserelina, deslorelina, nafarelina y triptorelina; antagonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina como ASP1707, elagolix, relugolix y linzagolix (OBE2109); y antiandrógenos (bloqueadores de los receptores de andrógenos) como acetato de ciproterona, apalutamida, bicalutamida, darolutamida, enzalutamida, flutamida, nilutamida; Inhibidores de CYP17A1 como abiraterona, ketoconazol y seviteronel; y bloqueadores de receptores de andrógenos combinados e inhibidores de CYP17A1 tales como galeterona, y terapias de reemplazo hormonal tales como medicamentos de estrógeno solo que incluyen estrógenos conjugados, estradiol, estrógeno esterificado, estropipato y estrógenos conjugados sintéticos; medicamentos de progestina sola que incluyen progesterona micronizada y acetato de medroxiprogesterona; medicamentos combinados de estrógeno y progestina, incluidos estradiol/acetato de noretindrona, estradiol/drospirenona, estradiol/levonorgestrel, etinil estradiol/acetato de noretindrona, estradiol/norgestimato, estrógeno conjugado/medroxiprogesterona; combinación de estrógenos y SERMS que incluyen estrógeno conjugado/bazedoxifeno; moduladores selectivos del receptor de estrógeno(SERM) tales como bazedoxifeno, clomifeno, ciclofenil, tamoxifeno, ormeloxifeno, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno y ospemifeno; degradadores selectivos del receptor de estrógeno(SERD) como fulvestrant, brilanestrant y elacestrant.

En algunas realizaciones, el uno o más Agentes Terapéuticos Adicionales se selecciona de inhibidores de aromatasa tales como anastrozol, exemestano, letrozol y testolactona; moduladores selectivos del receptor de estrógeno(SERM) tales como bazedoxifeno, clomifeno, ciclofenil, tamoxifeno, ormeloxifeno, ospemifeno, toremifeno, raloxifeno y lasofoxifeno; degradadores selectivos del receptor de estrógeno(SERD) como fulvestrant, brilanestrant y elacestrant.

En algunas realizaciones, el uno o más Agentes Terapéuticos Adicionales se selecciona entre fármacos que mejoran el control glucémico como la insulina y formas de acción prolongada de esta hormona como aspart, detemir, glargina, isofana y lispro, y dipeptidil peptidasa-4 (DPP- 4) inhibidores como anagliptina, aloglitina, dutogliptina, linagliptina, omarigliptina, saxagliptina, sitagliptina, teneligliptina, trelagliptina y vildagliptina, y agonistas del receptor de GLP-1 como albiglutida, dulaglutida, exatenutida-glucosa, limagliptina, limagliptina inhibidores del transporte(sGLT-2) como canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina e ipragliflozina, e inhibidores de glucósido hidrolasa como acarbosa y miglitol, y meglitinidas como repaglinida y nateglinida, y sulfonilureas como gliblazidamida, glibornilureas como gliblaburidamida glipizida, gliquidona, glisoxepida y glyclopiramida, y tiazolidinedionas como pioglitazona y rosiglitazona, logrando también control glucémico al disminuir la producción de glucosa hepática, disminuir la absorción de glucosa y aumentar la absorción de glucosa mediada por insulina, como la metformina.

En algunas realizaciones, el uno o más Agentes Terapéuticos Adicionales se selecciona entre fármacos que mejoran el control glucémico como la insulina y formas de acción prolongada de esta hormona como aspart, detemir, glargina, isofana y lispro, y Dipeptidil peptidasa-4 (DPP- 4) inhibidores como anagliptina, aloglitina, dutogliptina, linagliptina, omarigliptina, saxagliptina, sitagliptina, teneligliptina, trelagliptina y vildagliptina, y agonistas del receptor GLP-1 como albiglutida, dulaglutida, exatenatida, limaglutida, limagliptina; e Inhibidores del transporte de sodio-glucosa del subtipo 2(sGLT-2) como canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina e ipragliflozina; y Sulfonilureas como glibenclamida (gliburida), glibornurida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glisoxepida y glyclopiramida, y aumento de la captación de glucosa mediada por insulina como metformina.

Otros Aspectos de la formulación

La formulación farmacéutica de la presente divulgación se formula para administración oral (es decir, formulación farmacéutica oral).

Las composiciones farmacéuticas para administración oral según la presente invención son cápsulas blandas rellenas, p.ej. cápsulas de gelatina.

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica de la presente invención se puede preparar usando procedimientos y técnicas que se emplean comúnmente para preparar tales preparaciones dentro de la industria farmacéutica.

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica de la presente invención puede prepararse de manera convencional, por ejemplo, mezclando adecuadamente los ingredientes en uno o más recipientes, disolviéndose los ingredientes usando técnicas farmacéuticas establecidas.

En un procedimiento típico para la preparación de la Formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención, el ingrediente activo se disuelve en la mezcla de excipientes manteniendo la temperatura a 30°C-40°C bajo una atmósfera inerte, por ejemplo, manta de gas nitrógeno, y bajo luz amarilla. o protegido de la luz, hasta que el ingrediente activo esté completamente solubilizado y luego almacenado en envases sellados hasta su uso posterior.

El ingrediente activo se selecciona del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el Compuesto A como forma cristalina anhidra (Forma 1) o el ingrediente activo es el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el Compuesto A como forma cristalina anhidra (Forma 1) con uno o más Agentes Terapéuticos Adicionales.

Por tanto, la presente invención también proporciona un procedimiento para preparar las Formulaciones farmacéuticas según la presente invención disolviendo el ingrediente activo en al menos un excipiente.

En algunas realizaciones, el ingrediente activo es el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el ingrediente activo es el Compuesto A.

En algunas realizaciones, el ingrediente activo es el Compuesto A como forma cristalina anhidra (Forma 1).

En algunas realizaciones, el ingrediente activo es el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o el Compuesto A como forma cristalina anhidra (Forma 1) con uno o más Agentes Terapéuticos Adicionales.

Se entiende que la cubierta de las cápsulas de gelatina blanda de la presente invención puede estar hecha adecuadamente a partir de gelatinas tales como gelatina, NF, EP y puede incluir plastificantes tales como anidrisorb, glicerina o sorbitol, agua, conservantes, colorantes. y agente(s) opacificante(s) tal como dióxido de titanio.

La cápsula puede tener cualquier forma, convenientemente las cápsulas pueden ser alargadas tales como con extremos redondeados elipsoidales, oblongos, ovalados o cilíndricos. En algunas realizaciones, la cápsula contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 30 mg, o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 29 mg del Compuesto A. En algunas realizaciones, la cápsula contiene aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 19 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, aproximadamente 22 mg, aproximadamente 23 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 26 mg, aproximadamente 27 mg, aproximadamente 28 mg, o aproximadamente 29 mg del Compuesto A.

Se entiende que la cantidad requerida del Compuesto A en la Formulación farmacéutica de la presente divulgación dependerá de una serie de factores que incluyen la gravedad del estado a tratar y la edad y el estado del receptor y, en última instancia, quedará a criterio del médico asistente.

La cápsula de gelatina blanda puede contener diferentes proporciones de gelatina, glicerina, solución de sorbitol y sorbitán y agua.

Se entiende que la cápsula de gelatina blanda se puede preparar mediante procedimientos y técnicas que son conocidos por un experto en la materia. Por ejemplo, la cápsula de gelatina blanda puede prepararse mediante el proceso de encapsulación con matriz giratoria.

El proceso de troquel rotatorio implica la formación continua de un termosellado entre dos cintas de gelatina, con dosificación simultánea del líquido de llenado en cada cápsula. (*J.P.Stanley, the Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3ª Ed.,1986, p398-412).*

Específicamente, durante el proceso de encapsulación, el receptor de gelatina se coloca encima de la máquina de encapsulación. La masa de gelatina convertida se alimenta por gravedad a través de dos mangueras de gelatina calentadas a cajas esparcidoras de gelatina calentadas. Al final de cada manguera de gelatina hay una válvula moduladora. La válvula moduladora está equipada con un diafragma que está conectado al aire comprimido. Se adjunta una bolsa de filtro de malla de 100 micrones al final del valor del modulador que filtra cualquier partícula de la masa de gel. El nivel de gelatina dentro de la caja esparcidora activa un interruptor de proximidad que permite que el aire comprimido cierre el diafragma dentro de la válvula moduladora, deteniendo así el flujo de masa de gelatina. Una vez que se reduce el nivel de gelatina en la caja, el aire comprimido se desactiva permitiendo que la gelatina fluya a través de la válvula moduladora. Las cajas esparcidoras están montadas sobre el tambor de fundición en cada lado de la máquina de encapsulación y están aseguradas por soportes de montaje. La caja esparcidora esparce la masa de gelatina sobre el tambor de colada de manera uniforme con el espesor deseado.

La máquina de encapsulación arroja una fina cinta de gelatina fundida en un tambor de colada circular refrigerado por agua que gira a una velocidad directamente proporcional a la velocidad de la máquina/troquel. La cinta de gelatina se

enfría en el tambor de colada, luego se retira y se pasa a través de una serie de tubos de rociado, que lubrican el interior y el exterior de la cinta de gelatina. Inmediatamente después de lubricar la cinta de gelatina, pasa a través de la unidad de impresión en línea, que aplica el logotipo de impresión a la cinta. A continuación, la cinta de gelatina se pasa a través de la máquina de encapsulación entre la cuña y los troqueles rotativos. La cuña se coloca encima de la cinta de gelatina y los troqueles rotativos. La cuña se utiliza para calentar la cinta de gelatina antes de que las matrices giratorias corten las mitades de la cubierta de gelatina blanda. El calor de la cuña se utiliza para facilitar el sellado de las dos mitades de la cáscara de gelatina blanda. Además, la cuña se emplea en el llenado de cápsulas de gelatina blanda, mediante la bomba de medicamento de desplazamiento positivo, que dosifica el material de relleno a través de la cuña en las cápsulas de gelatina blanda que se forman.

Antes de iniciar la encapsulación, se realizan varias comprobaciones de inicio en el proceso. Una vez que todos los parámetros están dentro del intervalo aceptable según el Registro de lote maestro, se inicia el proceso de encapsulación. Las verificaciones en proceso se realizan a intervalos regulares durante la encapsulación para examinar las respuestas del proceso y los resultados se documentan. El sistema de datos electrónicos registra automáticamente el tiempo de recolección de la muestra, en los resultados del proceso y cualquier desviación o evento de producción durante el encapsulado. Las comprobaciones durante el proceso incluyen: peso de llenado, peso de la carcasa y grosor del sello (sellos anteriores y posteriores). Se realizan controles visuales en la máquina, incluida la forma de gelatina blanda y la calidad de impresión durante el proceso de encapsulación. Los pesos de la cubierta de gelatina blanda se miden y registran al mismo tiempo que se miden los pesos de llenado. Los pesos del relleno y de la cáscara se registran a intervalos regulares con controles del espesor del sello (sellos iniciales y finales). Después de la encapsulación, las cápsulas de gelatina blanda se mueven hasta que se pueden esparcir en bandejas poco profundas para permitir que las cápsulas se enfríen y pierdan agua. Las bandejas poco profundas con cápsulas de gelatina blanda se secan luego en un túnel de secado a humedad y temperatura controladas para reducir el contenido de humedad de la cáscara para inhibir el crecimiento de moho y bacterias, evitar que las cápsulas se peguen entre sí y proporcionar rigidez y forma uniforme a las cápsulas. El punto final de secado se determina típicamente mediante pruebas de dureza. Al alcanzar un objetivo de dureza nominal, las cápsulas de gelatina blanda se transfieren de bandejas poco profundas a bandejas profundas después de la liberación del secado para el empaque a granel.

La fabricación comercial sigue el mismo proceso, pero a una escala mucho mayor. Los plazos para la producción de un solo lote de ~1,000,000 de cápsulas de gelatina blanda pueden variar desde 4-5 días hasta más de 14 días, dependiendo principalmente de la etapa de tiempo de secado de la cápsula.

Por tanto, la presente invención proporciona un procedimiento para producir una cápsula de gelatina blanda que comprende las etapas de proporcionar un cuerpo de la cápsula, mezclar una Formulación que comprende el Compuesto A o sus sales farmacéuticamente aceptables y al menos un excipiente, e incorporar la Formulación al cuerpo de la cápsula.

En algunas realizaciones, la Formulación comprende el Compuesto A.

En algunas realizaciones, la Formulación es una Formulación líquida. En alguna forma de realización, la Formulación es líquida y comprende el Compuesto A.

Procedimientos de Uso

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad o afección, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad o afección, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de una Formulación farmacéutica descrita en el presente documento.

En algunas realizaciones, el Compuesto A o la Formulación farmacéutica descrita en este documento se administra una vez al día.

En algunas realizaciones, el Compuesto A o la Formulación farmacéutica descrita en este documento se administra dos o más veces al día (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, seis, ocho, nueve, diez o más veces al día).

En algunas realizaciones, la enfermedad es una enfermedad dependiente de hormonas sexuales.

En algunas realizaciones, las enfermedades dependientes de hormonas sexuales se seleccionan de endometriosis, fibrosis uterina, sangrado menstrual abundante, síndrome de ovario polístico (PCOS) y sofocos.

En algunas realizaciones, la enfermedad son los sofocos. En algunas realizaciones, la enfermedad es una enfermedad relacionada con el peso.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad dependiente de hormonas sexuales, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad

farmacéuticamente eficaz de una Formulación farmacéutica descrita en el presente documento.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad dependiente de hormonas sexuales, seleccionada entre endometriosis, fibrosis uterina, sangrado menstrual abundante, síndrome de ovario polístico (PCOS) o sofocos, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite. una cantidad farmacéuticamente eficaz de una Formulación farmacéutica descrita en el presente documento.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar o prevenir los sofocos, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz de una Formulación farmacéutica descrita en el presente documento.

En algunas realizaciones, la enfermedad es una enfermedad relacionada con la leptina.

En algunas realizaciones, la enfermedad es un trastorno del embarazo.

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad relacionada con la leptina, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar o prevenir un trastorno del embarazo, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, los síntomas de la perimenopausia, la menopausia o la posmenopausia se seleccionan entre una ganancia patológica de exceso de grasa corporal y/o exceso de peso corporal, insomnio, trastornos del sueño y despertares nocturnos, ansiedad y depresión, síntomas urinarios de urgencia y disuria.

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar o prevenir los síntomas de la perimenopausia, la menopausia o la posmenopausia seleccionados entre una ganancia patológica de exceso de grasa corporal y/o exceso de peso corporal, insomnio, alteraciones del sueño y despertares nocturnos. , ansiedad y depresión, síntomas urinarios de urgencia y disuria, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar o prevenir los síntomas asociados con la andropausia se seleccionan entre una ganancia patológica de exceso de grasa corporal y/o exceso de peso corporal, insomnio, trastornos del sueño, despertares nocturnos, ansiedad y depresión. , síntomas urinarios de urgencia y disuria, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad farmacéuticamente eficaz del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a una dosis diaria que varía de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 30 mg, o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 29 mg.

En algunas realizaciones, Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a una dosis diaria que es de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 19 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 21 mg, aproximadamente 22 mg, aproximadamente 23 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 26 mg, aproximadamente 27 mg, aproximadamente 28 mg, o aproximadamente 29 mg.

En algunas realizaciones la dosificación diaria del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo varía de 25 mg a 160 mg/día. Particularmente, 25 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg y 160 mg/día.

En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además administrar al sujeto que lo necesita uno o más Agentes Terapéuticos Adicionales.

En algunas realizaciones, el Compuesto A o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más Agentes Terapéuticos Adicionales son administrados simultáneamente.

En algunas realizaciones, el Compuesto A o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más Agentes Terapéuticos Adicionales se administran en una sola Formulación farmacéutica.

En algunas realizaciones, el Compuesto A o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más Agentes Terapéuticos Adicionales se administran en Formulaciones farmacéuticas separadas.

En algunas realizaciones, el Compuesto A o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más Agentes Terapéuticos Adicionales se administran en proximidad temporal.

En algunas realizaciones, el Compuesto A o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más Agentes Terapéuticos Adicionales se administran secuencialmente en cualquier orden o en alternancia.

En algunas realizaciones, el Compuesto A o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra antes de la administración de uno o más Agentes Terapéuticos Adicionales.

En algunas realizaciones, el uno o más Agentes Terapéuticos Adicionales se administra antes de la administración del Compuesto A o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica y uno o más Agentes Terapéuticos Adicionales se administran simultáneamente.

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica y uno o más Agentes Terapéuticos Adicionales se administran en proximidad temporal.

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica y uno o más Agentes Terapéuticos Adicionales se administran secuencialmente en cualquier orden o en alternancia.

En algunas realizaciones, la Formulación farmacéutica se administra antes de la administración de uno o más Agentes Terapéuticos Adicionales.

En algunas realizaciones, el uno o más Agentes Terapéuticos Adicionales se administra antes de la administración de la Formulación farmacéutica.

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona una Formulación farmacéutica descrita en el presente documento para su uso para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección descrita en el presente documento.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona una Formulación farmacéutica descrita en el presente documento, para su uso para el tratamiento o prevención de una enfermedad dependiente de hormonas sexuales.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona una Formulación farmacéutica descrita en este documento, para su uso para el tratamiento o prevención de una enfermedad dependiente de hormonas sexuales seleccionada entre endometriosis, fibrosis uterina, sangrado menstrual abundante, síndrome de ovario polístico (PCOS) y sofocos.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona una Formulación farmacéutica descrita en el presente documento, para su uso para el tratamiento o prevención de los sofocos.

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona una Formulación farmacéutica divulgada en este documento para su uso en combinación con uno o más Agentes Terapéuticos Adicionales para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección divulgada en el presente.

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona una combinación de una Formulación farmacéutica divulgada en este documento y uno o más Agentes Terapéuticos Adicionales para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección divulgada en el presente documento.

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona el uso de una Formulación farmacéutica descrita en este documento en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o afección descrita en este documento.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona el uso de una Formulación farmacéutica descrita en este documento en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad dependiente de hormonas sexuales. En algunos aspectos, la presente invención proporciona el uso de una Formulación farmacéutica descrita aquí en la fabricación. de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad dependiente de hormonas sexuales seleccionada entre endometriosis, fibrosis uterina, sangrado menstrual abundante, síndrome de ovario polístico (PCOS) y sofocos.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona el uso de una Formulación farmacéutica descrita en el presente documento en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir los sofocos.

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona el uso de una Formulación farmacéutica divulgada en este documento en combinación con uno o más Agentes Terapéuticos Adicionales en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o afección descrita en el presente documento.

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona el uso de la combinación de una Formulación farmacéutica divulgada en este documento y uno o más Agentes Terapéuticos Adicionales en la fabricación de un medicamento

para tratar o prevenir una enfermedad o condición descrita en este documento.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona un uso del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o condición descrita en este documento.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona un uso del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad relacionada con la leptina.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona un uso del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir un trastorno del embarazo.

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un uso del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir los síntomas de la perimenopausia, la menopausia, o la posmenopausia seleccionada a partir de una ganancia patológica del exceso de grasa corporal. y/o exceso de peso, insomnio, alteraciones del sueño y despertares nocturnos, ansiedad y depresión, síntomas urinarios de urgencia y disuria.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona el uso del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir los síntomas asociados con la andropausia seleccionados entre una ganancia patológica de exceso de grasa corporal y/o exceso de peso corporal, insomnio, alteraciones del sueño, despertares nocturnos, ansiedad y depresión, síntomas urinarios de urgencia y disuria.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona el uso del Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más Agentes Terapéuticos Adicionales en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o condición descrita en este documento.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona un Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección descrita en el presente documento.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad relacionada con la leptina.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno del embarazo.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de los síntomas de la perimenopausia, la menopausia, o la posmenopausia seleccionados a partir de una ganancia patológica de exceso de grasa corporal y/o exceso. peso corporal, insomnio, alteraciones del sueño y despertares nocturnos, ansiedad y depresión, síntomas urinarios de urgencia y disuria.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de los síntomas asociados con la andropausia seleccionados entre una ganancia patológica de exceso de grasa corporal y/o exceso de peso corporal, insomnio, sueño. alteraciones, despertares nocturnos, ansiedad y depresión, síntomas urinarios de urgencia y disuria.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona el Compuesto A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con uno o más Agentes Terapéuticos Adicionales para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección descrita en este documento.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. En la especificación, las formas singulares también incluyen el plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Aunque se pueden usar procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento en la práctica o ensayo de la presente invención, a continuación, se describen procedimientos y materiales adecuados. En caso de conflicto, prevalecerá la presente especificación, incluidas las definiciones. Además, los materiales, procedimientos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y reivindicaciones.

EJEMPLOS

Lista de abreviaturas utilizadas:

NF= Formulario Nacional; EP= Farmacopea Europea; JP= Farmacopea Japonesa; USP= Farmacopea de los Estados

Unidos

Ejemplo 1

1,1 Composiciones

Material de Relleno	Cantidad (mg)	% p/p
Compuesto A (Forma 1)	25,00	5,00
Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM)	185,25	37,05
Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF)	47,50	9,50
Polisorbato 80 (Tween 80)	47,50	9,50
Gliceril Monooleato - Peceol	190,00	38,00
DL-alfa tocoferol (Vitamina E)	4,75	0,95
Total	500	100

1,2 Procedimiento de Preparación

Se pesaron 118,75 gramos de Labrasol ALF (grado farmacopeico), 118,75 gramos de Tween 80 (Polisorbato 80) (grado farmacopeico) y 475,00 gramos de Peceol (monooleato de gliceril, NF, EP) en recipientes separados de acero inoxidable. El peceol se colocó en el horno a 55°C (intervalo 50-60°C) hasta que estuvo listo para su uso. Bajo una atmósfera inerte mantenida por purga de nitrógeno, se pesaron 62,5 gramos del Compuesto A (Forma 1 cristalina de base libre) dentro de un aislador directamente en un recipiente de acero inoxidable separado protegido de la luz mediante iluminación amarilla y luego se cubrió con papel de aluminio o tapa y se fijó. a un lado en el aislador. Se transfirieron Tween 80, EP, NF, JP y Peceol NF, EP a un Becomix de 2,5 L bajo un flujo constante de nitrógeno. Bajo una purga constante de nitrógeno, se pesaron 463,125 gramos de Capmul MCM, EP y 11,875 gramos de DL-alfa tocoferol (Vitamina E), USP dentro del aislador directamente en recipientes de acero inoxidable separados bajo luz amarilla y luego se cubrieron con papel de aluminio o tapa y se reservaron en aislador. Ambos materiales se combinaron y mezclaron a mano con una espátula. El recipiente con Vitamina E, USP se enjuagó tres veces con Capmul MCM, EP para asegurar la transferencia completa de este antioxidante. Dentro del aislador (bajo purga de nitrógeno), se añadió Compuesto A, como Formas cristalinas anhidra (Forma 1), a la mezcla de Capmul MCM, EP y Vitamina E, USP lentamente mientras se mezclaba. Una vez que se transfirió todo el Compuesto A dispensado, se mezcló mediante un mezclador de laboratorio superior con una hoja de diente de sierra durante no menos de 15 minutos desde el momento en que se completó la transferencia y hasta que se dispersó y humedeció adecuadamente. La mezcla que contenía Compuesto A se transfirió luego al Becomix 2,5 L bajo un flujo constante de nitrógeno. Se utilizó Labrasol ALF (NF, EP) para enjuagar el recipiente utilizado para la mezcla de Compuesto A (no menos de 3 veces) para asegurar una transferencia completa. Luego se cortó el flujo de nitrógeno y se aplicó vacío a la mezcla. La mezcla se mezcló durante no menos de 60 minutos hasta que todo el Compuesto A se disolvió visualmente, manteniendo una temperatura entre 30ºC y 40ºC. El producto final se desaireó al vacío durante no menos de 30 minutos y luego se almacenó en un recipiente sellado (protegido de la luz) bajo una capa de nitrógeno inerte hasta su uso posterior.

De forma similar al Ejemplo 1 se prepararon las siguientes Composiciones (Ejemplos 1.a-d y 2-7).

Ejemplo 1a

Material de Relleno	Cantidad (mg)	% p/p
Compuesto A (Forma 1)	40,0	5,00
Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM)	296,4	37,05
Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF)	76,0	9,50
Polisorbato 80 (Tween 80)	76,0	9,50
Gliceril Monooleato (Peceol)	304,0	38,00
DL-alfa tocoferol (Vitamina E)	7,6	0,95

Material de Relleno	Cantidad (mg)	% p/p
Total	800	100

Ejemplo 1b

Material de Relleno	Cantidad (mg)	% p/p
Compuesto A (Forma 1)	60	6,28
Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM)	351	36,7
Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF)	90	9,4
Polisorbato 80 (Tween 80)	90	9,4
Gliceril Monooleato (Peceol)	360	37,7
DL-alfa tocoferol (Vitamina E)	5	0,52
Total	956	100

Ejemplo 1c

Material de Relleno	Cantidad (mg)	% p/p
Compuesto A (Forma 1)	10,0	6,25
Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM)	58,5	36,6
Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF)	15,0	9,4
Polisorbato 80 (Tween 80)	15,0	9,4
Gliceril Monooleato (Peceol)	60,0	37,5
DL-alfa tocoferol (Vitamina E)	1,5	0,94
Total	160	100

Ejemplo 1d

Material de Relleno	Cantidad (mg)	% p/p
Compuesto A (Forma 1)	25,00	5,05
Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM)	185,25	37,4
Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos(Labrasol ALF)	47,50	9,6
Polisorbato 80 (Tween 80)	47,50	9,6
Gliceril Monooleato (Peceol)	190,00	38,4
Total	495,25	100

Ejemplo 2

Material de Relleno	Cantidad (mg)	%p/p
Compuesto A (Forma 1)	25,00	5,00

Material de Relleno	Cantidad (mg)	%p/p
Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF)	474,85	94,97
Butilato de hidroxitolueno (BHT)	0,15	0,03
Total	500	100

Ejemplo 3

Material de Relleno	Cantidad (mg)	%p/p
Compuesto A (Forma 1)	25,00	5,00
Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM)	379,85	75,97
Polioxil 35 aceite de ricino (Kolliphor EL)	95,00	19,00
Butilato de hidroxitolueno (BHT)	0,15	0,03
Total	500	100

Ejemplo 4

Material de Relleno	Cantidad (mg)	%p/p
Compuesto A (Forma 1)	25,00	5,00
Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos(Labrasol ALF)	142,35	28,47
Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM)	332,50	66,50
Butilato de hidroxianisol (BHA)	0,15	0,03
Total	500	100

Ejemplo 5

Material de Relleno	Cantidad (mg)	%p/p
Compuesto A (Forma 1)	25,00	5,00
Glicerol Monocaprilocaprato – (Capmul MCM)	209,00	41,80
Polisorbato 80 (Tween 80)	47,50	9,50
Gliceril Monooleato (Peceol)	213,75	42,75
DL-alfa tocoferol (Vitamina E)	4,75	0,95
Total	500	100

Ejemplo 6

Material de Relleno	Cantidad (mg)	%p/p
Compuesto A (Forma 1)	25,00	5,04
Glicerol Monocaprilocaprato – (Capmul MCM)	185,25	37,34
Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF)	47,50	9,57

Material de Relleno	Cantidad (mg)	%p/p
Polisorbato 80(Tween 80)	47,50	9,57
Gliceril Monooleato (Peceol)	190,00	38,29
DL-alfa tocoferol (Vitamina E)	0,90	0,18
Total	496,15	100

Ejemplo 7

Material de Relleno	Cantidad (mg)	%p/p
Compuesto A (Forma 1)	25,00	5,04
Glicerol Monocaprilocaprato (Capmul MCM)	185,25	37,34
Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol ALF)	47,50	9,57
Polisorbato 80 (Tween 80)	47,50	9,57
Gliceril Monooleato (Peceol)	190,00	38,29
DL-alfa tocoferol (Vitamina E)	0,45	0,091
Total	495,70	100

Ejemplo 7a

Las Formulaciones de los Ejemplos 1 a 7 se encapsularon usando un proceso de matriz giratoria disponible comercialmente para producir cápsulas de gelatina blanda. Se utilizaron cápsulas de gelatina disponibles comercialmente.

Ejemplo 8. Estudio comparativo de PK oral en monos cynomolgus hembra.

Se evaluó la PK Comparativa del Compuesto A tras la administración oral a monos cynomolgus hembra de las actuales cápsulas de gelatina dura (50 mg/cápsula) y cápsulas de gelatina blanda que contienen la composición descrita en el Ejemplo 1 (25 mg/cápsula).

La composiciones de las cápsulas de gelatina dura (50 mg/cápsula) se proporcionan en la Tabla 3 de esta especificación.

Protocolo de Estudio

Se colocaron seis monos cynomolgus hembra en dos grupos de tres animales por grupo. Se requirió ayuno durante la noche (objetivo entre 8 y 10 horas) antes de la dosificación, y se planificó que los alimentos se devolvieran cuatro horas después de la dosificación. Se proporcionó agua ad libitum.

El Día 1, para el Grupo 1, se dispensó la cantidad del Compuesto A deseada en cápsula de gelatina dura a un nivel de Dosis de 50 mg/animal (cápsula/animal) para administración oral.

Para el Grupo 2, se dispensó la cantidad deseada del Ejemplo 1 en cápsula de gelatina blanda en cápsula de gelatina blanda a un nivel de Dosis de 25 mg/animal (cápsula/animal) para administración oral.

El Día 8, para el Grupo 1, se dispensó la cantidad deseada del Ejemplo 1 en cápsula de gelatina blanda a un nivel de Dosis de 25 mg/animal (cápsula/animal) para administración oral.

Para el Grupo 2, la cantidad del Compuesto A deseada en cápsula de gelatina dura se dispensó a un nivel de Dosis de 50 mg/animal (cápsula/animal) para administración oral.

Se recolectaron muestras de sangre el Día 1 y Día 8 antes de iniciar el tratamiento y luego 0,5, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24, y 48 horas después del tratamiento.

Resultados

Los perfiles de PK del Compuesto A de los seis monos cynomolgus hembra para las cápsulas de gelatina dura y las

cápsulas de gelatina blanda se muestran en las Figuras 1 y 2 respectivamente. Como se puede ver en las figuras, la absorción del Compuesto A fue rápida con un tmax de 2h para la Formulación de cápsulas de gelatina blanda y ligeramente más lenta y más variable para la Formulación de cápsulas de gelatina dura (tmax = 3,7 ± 2,4h). Las relaciones de exposición de Cmax y AUC0-x utilizando los datos de la cápsula de gelatina dura como referencia se muestran en la Tabla 4. Se observó una disminución sorprendente en la variabilidad farmacocinética asociada con la administración de la cápsula de gelatina blanda, como lo demuestra la mejora significativa en el porcentaje de coeficiente de variación (CV%) para los parámetros AUC y Cmax de las cápsulas de gelatina blanda en comparación con las cápsulas de gelatina dura del estudio. El CV% para las cápsulas de gelatina blanda fue 37,8% y 49,2% para el AUC y Cmax respectivamente, comparado con CV% s superiores al 210% para ambos parámetros con la Formulación de la cápsula de gelatina dura. La reducida variabilidad del Compuesto A formulado en la cápsula de gelatina blanda también es muy evidente cuando se comparan las Figuras 1 y 2.

Tabla 4. Valores de Cmax y AUC normalizados de la dosis después de una dosis única de 25 mg en monos para una nueva cápsula de gelatina blanda del Compuesto de la Formulación según la invención, en comparación con una cápsula de gelatina dura de 50 mg del Compuesto de la Formulación actual.

	AUC_{0-x}/Dosis (ng,hr/mL/mg)		**Cmax/Dosis (ng/mL/mg)**	
	Cápsula de gelatina dura	**Cápsulas de gelatina suave**	**Cápsula de gelatina dura**	**Cápsulas de gelatina suave**
Media^	45,27	174,88	11,68	65,54
CV%	210,84	37,81	217,17	49,20
^Los datos mostrados son valores normalizados de Dosis para dar cuenta de las diferentes dosis utilizadas con las dos Formulaciones				

Ejemplo 9. Estudio comparativo de farmacocinética oral en mujeres post-menopáusicas humanas sanas

La PK Comparativa del Compuesto A tras la administración oral a mujeres postmenopáusicas humanas sanas como la actual Cápsula de gelatina dura (50 mg Compuesto A/cápsula) y la nueva Formulación de las cápsulas de gelatina suave que contienen la composición descrita en el Ejemplo 1 (25 mg/cápsula) se evaluó en un estudio de fase 1, abierto, aleatorizado y cruzado. Las composiciones de la cápsula de gelatina dura (50 mg/cápsula) se proporciona en la Tabla 3 de esta especificación.

Protocolo de Estudio

Treinta y seis mujeres voluntarias post-menopáusicas humanas sanas recibieron cada una las Formulaciones del Compuesto A como una única Dosis en los Períodos de tratamiento 1 y 2. La secuencia de los Períodos 1 y 2 fue aleatorizada.

- Período 1:100 mg Compuesto A Cápsula de gelatina dura (como 2 cápsulas de 50 mg) o cápsulas de gelatina suave de 25 mg administradas después de un ayuno nocturno.
- Período 2:100 mg Compuesto A Cápsula de gelatina dura (como 2 cápsulas de 50 mg) o cápsulas de gelatina suave de 25 mg administradas después de un ayuno nocturno (lo que no hayan recibido en el Período 1).

Se administró una dosis única del Compuesto A a los sujetos en las mañanas del Día 1 (Periodo 1) y Día 8 (Periodo 2). Durante ambos períodos se tomaron muestras de sangre para el ensayo del Compuesto A antes de la dosificación y hasta 72 horas después de la Dosis.

Resultados

Tanto para la cápsula de gelatina blanda de 25 mg como para la cápsula de gelatina dura de 100 mg, las concentraciones de Compuesto A en medio de plasma aumentaron rápidamente, tmax medio a 1 hora post-dosis para la Formulación de gelatina blanda y 1,5 horas post-dosis para la de gelatina dura. Los datos de PK de exposición de Cmax y AUC_{0-24} para ambas Formulaciones se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Valores de Cmax y AUC para el Compuesto A de nueva Formulación en cápsulas de gelatina suave según la invención en comparación con la cápsula de gelatina dura de 100 mg de Compuesto A de la Formulación Actual.

Forma de Desarrollo	Forma cristalina anhidra (Forma 1)	
Formulación	Cápsula de gelatina dura	Cápsulas de gelatina suave

Forma de Desarrollo		Forma cristalina anhidra (Forma 1)	
Población del Estudio		Mujeres Post-Menopaúsicas	
Dosis Administrada		100 mg	25 mg
N		36	36
AUC_{0-24}	**Media Geométrica (ng,hr/mL)**	2931	786
	CV%	64,7	42,1
Cmax	**Media Geométrica (ng/mL)**	997	332
	CV%	69,3	43,1

Los datos muestran que la mejora noTabla en la variabilidad PK según lo presentado por los valores de CV% para los parámetros AUC y Cmax para las cápsulas de gelatina suave en comparación con la cápsula de gelatina dura en el estudio continuó siendo evidente. El CV% para la gelatina blanda se redujo a niveles satisfactorios de 42,1% y 43,1% para el AUC y Cmax respectivamente, desde valores inaceptables del CV% de 64,7% y 69,3% respectivamente para la Formulación de la cápsula de gelatina dura.

Ejemplo 10. Estudio PK con Compuesto de una Formulación de gelatina blanda en mujeres postmenopáusicas humanas sanas a diferentes niveles de Dosis

La PK del Compuesto A después de la administración oral a mujeres postmenopáusicas humanas sanas, se evaluó en un estudio de fase 1, abierto, aleatorizado, cruzado en cuatro niveles de Dosis diferentes utilizando la nueva Formulación de gelatina blanda. Sin embargo, para este estudio, el Compuesto A se formuló como una cápsula de 40 mg de acuerdo con el Ejemplo 1a.

Protocolo de Estudio

Se inscribieron mujeres postmenopáusicas humanas sanas en el estudio que consistió en 11-13 sujetos en cada una de las cuatro cohortes que fueron asignadas a uno de los cuatro niveles de Dosis del Compuesto A formulado como cápsulas de gelatina suave de la siguiente manera: Cohorte 1, 40 mg (1 cápsulas de gelatina suave); Cohorte 2, 80 mg (2 cápsulas de 40 mg); Cohorte 3, 120 mg (3 cápsulas de 40 mg); Cohorte 4, 160 mg (4 cápsulas de 40 mg). A los sujetos se les administró la(s) cápsula(s) en sus respectivas cohortes como dosis individual en la mañana del Día 1 después de un ayuno nocturno. Luego, cada sujeto recibió una dosis única en sus niveles asignados durante 7 días más (Día 7) para alcanzar el estado estable. Se tomaron muestras de sangre para el ensayo del Compuesto A antes de la dosificación y después de la Dosis en los Días 1 y 7.

Resultados

Como se observó anteriormente, las concentraciones en medios plasmáticos del Compuesto A aumentaron rápidamente, tmax medio entre 1,0 y 1,5 horas después de la dosis para las cuatro cohortes de gelatina blanda después de una dosis diaria única y repetida. Los datos de PK de exposición de Cmax y AUC para todos los grupos de dosis se muestran después de una dosis única (datos del Día 1) en la Tabla 6 y la dosificación diaria repetida (Día 7) en la Tabla 7.

Tabla 6. Valores de Cmax y AUC después de una única administración oral el Día 1 de una cápsula de gelatina suave del Compuesto de la nueva Formulación según la invención, a cuatro niveles de Dosis diferentes.

Forma de Desarrollo		Forma cristalina anhidra (Forma 1)			
Formulación		Cápsulas de gelatina suave			
Población del Estudio		Mujeres Post-Menopaúsicas			
Dosis Cohorte		40 mg	80 mg	120 mg	160 mg
Número de cápsulas de 40 mg		1	2	3	4
N		12	13	11	12
AUC_{0-24}	**Media Geométrica (ng,hr/mL)**	1510	3780	7390	10400

Forma de Desarrollo		Forma cristalina anhidra (Forma 1)			
	CV%	38,7	35,6	17,3	31,0
Cmax	**Media Geométrica (ng/mL)**	549	1442	2541	3090
	CV%	42,4	51,9	25,6	37,8

Tabla 7. Valores de Cmáx y AUC después de la administración oral diaria repetida el día 7 de cápsulas de gelatina suave para el Compuesto de la nueva Formulación según la invención, a cuatro niveles de Dosis diferentes.

Forma de Desarrollo		Formas cristalinas anhidra (Forma 1)			
Formulación		Cápsulas de gelatina suave			
Población del Estudio		Mujeres Post-Menopaúsicas			
Dosis Cohorte		40 mg (1 x 40 mg capsule)	80 mg (cápsulas de 2 x 40 mg)	120 mg (3 x 40 mg capsules)	160 mg (4 x 40 mg capsules)
N		12	13	11	12
AUC_{0-24}	**Media Geométrica (ng,hr/mL)**	2000	4950	9080	14100
	CV%	37,7	38,7	26,9	38,4
Cmax	**Media Geométrica (ng/mL)**	525	1302	2053	2991
	CV%	37,7	37,5	45,7	36,9

Se observó un modesto aumento supraproporcional en la exposición al aumentar el nivel de dosis después de una dosis diaria única y repetida. También hay una acumulación modesta durante el período de dosificación de 7 días. Sin embargo, lo que es notable es la continua y sobresaliente reducción en la variabilidad PK (valores CV%) tanto para los parámetros AUC como Cmax después de una sola Dosis para las cápsulas de gelatina suave (Tabla 6); que se mantiene notablemente con la dosificación diaria repetida (Tabla 7). Los valores de CV% reducido obtenidos en estado estable después de 7 días de administración repetida una vez al día con la Formulación de gelatina blanda son aún más notables, ya que se obtuvieron a pesar de que se administraron múltiples de 40 mg de cápsulas de gelatina suave a los sujetos cada Día durante el 80, 120 y 160 mg de dosis. La Dosis de 160 mg, por ejemplo, requirió 4 cápsulas de 40 mg. Los niveles mejorados del parámetro clave de variabilidad PK logrados con la Formulación de las cápsulas de gelatina suave en comparación con el de la dosis de la cápsula de gelatina dura son totalmente evidentes como se muestra en el Ejemplo 11.

También se observó una mejora en el otro Parámetro PK clave de biodisponibilidad con las cápsulas de gelatina suave versus la cápsula de gelatina dura. La exposición alcanzada con la dosis única de 80 mg del Compuesto A en las cápsulas de gelatina suave en estado estable fue similar a la alcanzada con la “eficacia máxima” de dosis de 150 mg del Compuesto A en la cápsula de gelatina dura en la Fase 1b/2 del ensayo clínico en mujeres post-menopáusicas que padecen síntomas vasomotores moderados a severos descrito (Tabla 8), demostrando que el nivel deseado de exposición terapéutica se puede lograr con la Formulación de la cápsula de gelatina blanda descubierta. Estos datos también demuestran una vez más la mejora de la variabilidad PK con la Formulación de las cápsulas de gelatina suave versus la cápsula de gelatina dura, como lo demuestra el valor CV% reducido de 38,7% versus el inaceptable 97,8% respectivamente.

Tabla 8. Comparación de dosis que dio exposiciones similares ante la administración oral diaria repetida del Compuesta de la nueva Formulación en las cápsulas de gelatina suave según la invención versus la cápsula de gelatina dura de la Tabla 2.

Compuesto	Formas cristalinas anhidra (Forma 1)
Población del Estudio	Mujeres Post-Menopaúsicas

Compuesto		Formas cristalinas anhidra (Forma 1)	
Formulación		Cápsulas de gelatina suave	Cápsula de gelatina dura
Estudio		Fase 1	Fase 1b/2
Dosis Cohorte		80 mg (cápsulas de 2 x 40 mg (Ejemplo 1a))	150 mg (cápsulas de 3 x 50 mg)
N		13	15
$AUC_{0\text{-}tau}$	**Media Geométrica (ng,hr/mL)**	4950	5164
	CV%	38,7	97,8

La mejora en la biodisponibilidad observada con las cápsulas de gelatina suave indica que se espera que la cantidad del Compuesto A que se debe formular para su eficacia disminuya en casi un 50% en comparación con la Formulación de la cápsula de gelatina dura, lo que brinda la ventaja adicional de un menor costo de los productos para fabricar esta sustancia farmacéutica.

Ejemplo 11. Demostración de la variabilidad reducida en estudios dosis repetidas con la Formulación de las cápsulas de gelatina suave versus la Formulación de la cápsula de gelatina dura

Estado estable de los valores de PK Mínimo y Máximo (Cmax y AUC0-24) y sus proporciones entre sí, del estudio clínico Fase 1b/2 en mujeres post-menopáusicas con dosificación repetida de la cápsula de gelatina dura con la Formulación del Compuesto A en forma cristalina anhidra (Forma 1) (ver Formulación en la Tabla 3), y el Estudio Fase 1 descrito en el Ejemplo 10 que implica la dosificación repetida a 4 niveles de Dosis diferentes de las cápsulas de gelatina suave en la misma población de sujetos, se enumeran en la Tabla 9, junto con los valores de la Media Geométrica y el CV%.

Tabla 9. Datos del estado estable de PK de estudios dosis repetidas con cápsulas de gelatina blandas y duras en mujeres post-menopáusicas que muestran valores Mínimo y Máximo y su relación entre sí y valores de CV%

Forma de Desarrollo: Formas cristalinas anhidra (Forma 1)								
Poblaciones de estudio: Mujeres Post-Menopaúsicas								
Formulación	**Parámetro PK**	**Dosis (mg)**	**N**	**Media Geométrica**	**CV%**	**Mínimo (Min)**	**Máximo (Max)**	**Relación (Max:Min)**
Cápsula de gelatina dura dosis Estado estable Día 14	Cmax (ng/mL)	50	15	522	87,9	142	1544	10,9
		100	14	841	107,2	181	3856	21,3
		150	15	1188	131,2	208	5903	28,4
		300	13	2852	116,5	237	8653	36,5
	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng,hr/mL)	50	15	2342	64,7	915	5540	6,1
		100	14	3542	86,3	778	10938	14,1
		150	15	5164	88,7	1564	16163	10,3
		300	13	14823	99,7	2457	79685	32,4
Cápsulas de gelatina suave dosis Estado estable Día 7	Cmax (ng/mL)	40	12	525	37,7	294	926	3,1
		80	12	1302	37,5	669	2190	3,3
		120	11	2053	45,7	840	4320	5,1
		160	12	2991	36,9	1910	5780	3,0
	$AUC_{0\text{-}24}$	40	12	2000	37,7	1050	3700	3,5

Forma de Desarrollo: Formas cristalinas anhidra (Forma 1)								
	(ng,hr/mL)	80	12	4950	38,7	3180	9200	2,9
		120	11	9080	26,9	4730	11200	2,4
		160	12	14100	38,4	8520	29000	3,4

Los datos de la relación de Mínimo y Máximo del Parámetro PK expuestos en la Tabla 9 comprueban la notable y sorprendente reducción de la variabilidad de la Formulación del Compuesto A de la cápsula de gelatina blanda según la invención en comparación con la dosis de la Formulación de la cápsula de gelatina sólida dura. Esta superioridad es evidente en las relaciones más bajas para el Parámetro PK para las cápsulas de gelatina suave que van desde sólo 2,9 a 5,1, mientras que para la cápsula de gelatina dura los valores varían de 6,1 a 36,5; así mismo los valores más bajos de CV% para las cápsulas de gelatina suave que van desde un nivel aceptable de 26,9% a 45,7% frente a 64,7% a 131,2% para las cápsulas de gelatina duras.

Estos datos, junto con la demostración de que se pueden lograr las exposiciones terapéuticas del Compuesto A, confirman que la Formulación del Compuesto A de la cápsula de gelatina blanda según la invención, es totalmente adecuada para un mayor desarrollo desde la perspectiva del Parámetro PK.

Ejemplo 12. Estudios que demuestran una buena estabilidad de las Formulaciones de gelatina blanda

La tercera prueba clave que debía cumplirse era demostrar una buena estabilidad a largo plazo de la formulación de las cápsulas de gelatina suave descubierta. Las cápsulas de gelatina suave que se produjeron utilizando las Composiciones descritas en los Ejemplos 1,1 y 1a, se evaluaron en una cámara de estabilidad en condiciones de estabilidad aceleradas, a saber, a 40°C/75% de humedad relativa. Las cápsulas de gelatina suave del Ejemplo 1,1 se depositaron en estabilidad en botellas de polietileno de alta densidad (HDPE). Las del Ejemplo 1a se empaquetaron en blísters de alu:alu. Tanto las Formulaciones de las cápsulas de gelatina suave mostraron una buena estabilidad, como lo demostró la cantidad limitada de impurezas totales en el Ejemplo 1,1 a los 6 meses y para el Ejemplo 1a a los 3 meses en los que no se pudieron detectar impurezas, bajo estas condiciones de estabilidad acelerada.

Tabla 10. Resultados del ensayo para la Formulación del Compuesto A en cápsulas de gelatina suave en condiciones de estabilidad acelerada

Formulación de gelatina suave	Punto de Tiempo de Estabilidad							
	Tiempo Cero		1 mes		3 mess		6 mess	
	% declarado en etiqueta	Total de Impurezas %	% declarado en etiqueta	Total de Impurezas %	% declarado en etiqueta	Total de Impurezas %	% declarado en etiqueta	Total de Impurezas %
Ejemplo 1,1	103,4	0,1	103,0	0,3	100,8	0,2	101,1	0,2
Ejemplo 1a	99,2	LTLOQ	99,6	LTLOQ	98,6	LTLOQ	DNA	DNA
Clave: LTLOQ – Inferior al límite de cuantificación; ADN - datos aún no disponibles								

La evaluación de las cápsulas de gelatina suave de estos estudios tampoco mostró evidencia de recristalización, precipitación ni separación de Fase.

Por lo tanto, el Compuesto A formulado como cápsulas de gelatina suave demostró una estabilidad notablemente buena en este entorno de estabilidad acelerada, lo que indica la idoneidad de estas composiciones para la fabricación, distribución y almacenamiento a largo plazo en condiciones ambientales.

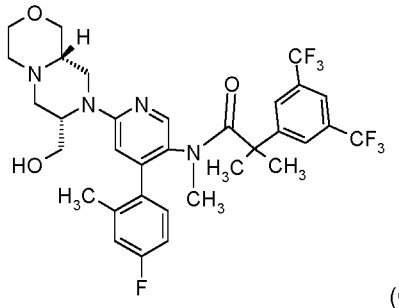
Estos notables datos de estabilidad y PK confirman que las nuevas Formulaciones del Compuesto A descubiertas inesperadamente de acuerdo con la invención son totalmente adecuadas para un desarrollo clínico posterior.

La descripción anterior describe completamente la invención, incluidas las realizaciones preferentes de la misma. Sin más elaboración, se cree que un experto en la técnica puede, usando la descripción anterior, utilizar la presente invención en su máxima extensión. Por lo tanto, los Ejemplos de este documento deben interpretarse como meramente ilustrativos y no como una limitación del alcance de la presente invención de ninguna manera. Las realizaciones de la invención en las que se reivindica una propiedad o privilegio exclusivo se definen como sigue.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de cápsula de gelatina blanda, que comprende:

(a)2-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-N-{4-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-[(7S,9aS)-7-(hidroximetil)hexahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-il]-3-piridinil}-N,2-dimetilpropanamida (Compuesto A):



(Compuesto A)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) al menos un solubilizante seleccionado de caprilocaproil polioxil-8 glicéridos, monocaprilocaprato de glicerol, aceite de ricino polioxil 35, polisorbato 80 o mezclas de los mismos.

2. La formulación en cápsula de gelatina blanda de la reivindicación 1, que comprende además un antioxidante.

3. La formulación de cápsula de gelatina blanda de la reivindicación 1 o 2, que comprende además un emulsionante.

4. La formulación de cápsula de gelatina blanda de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

5. La formulación de cápsula de gelatina blanda de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la cantidad de Compuesto A en la formulación farmacéutica varía de 10 mg a 80 mg.

6. La formulación de cápsulas de gelatina blanda de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el solubilizante es una mezcla de monocaprilcaprato de glicerol, caprylocaproil polioxil-8 glicéridos y polisorbato 80, en la que la concentración del monocaprilcaprato de glicerol varía del 30 % p/p a 40 % p/p, la concentración de caprilocaproil polioxil-8 glicéridos varía del 9 % p/p a 10 % p/p, la concentración del polisorbato 80 varía del 9 % p/p a 10 % p/p.

7. La formulación de cápsula de gelatina blanda de cualquiera de las reivindicaciones 3-6, en la que el emulsionante es monooleato de glicerilo.

8. La formulación de cápsula de gelatina blanda de cualquiera de las reivindicaciones 2-7, en la que el antioxidante se selecciona entre DL-Alfa tocoferol (Vitamina E), hidroxitolueno butilado (BHT) e hidroxianisol butilado (BHA), o mezclas de los mismos.

9. La formulación de cápsula de gelatina blanda de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en la que el antioxidante es DL-Alfa tocoferol (Vitamina E) en una concentración que varía entre 0,05 % p/p y 1,5 % p/p .

10. La formulación de cápsula de gelatina blanda de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende el Compuesto A, monocaprilcaprato de glicerol, polisorbato 80, monooleato de glicerilo y DL-alfa tocoferol (vitamina E).

11. La formulación de cápsula de gelatina blanda de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende el Compuesto A, monocaprilcaprato de glicerol caprilocaproilo, polioxil-8 glicéridos, polisorbato 80, monooleato de glicerilo y DL-alfa tocoferol (vitamina E).

12. La formulación de cápsula de gelatina blanda de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende:

(a) Compuesto A desde aproximadamente 1% p/p hasta aproximadamente 10% p/p;

(b1) Monocaprilcaprato de glicerol presentado en una concentración que varía de 30% p/p a 40% p/p;

(b2) glicéridos de caprilocaproil polioxil-8 presentados en una concentración que varía de 7 % p/p a 13 % p/p;

(b3) Polisorbato 80 presentado en una concentración de 7% p/p a 13% p/p;

(c) Monooleato de glicerilo presentado en una concentración que varía de aproximadamente 33 % p/p a 43 % p/p; y

(d) DL-Alfa tocoferol (Vitamina E) presentado en una concentración que varía de 0,05% p/p a1,5% p/p.

13. La formulación de cápsula de gelatina blanda de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, que comprende:

(a) Compuesto A presente en una concentración del 5 % p/p;

(b1) Monocaprilcaprato de glicerol presentado en una concentración de 37,05 % p/p;

(b2) glicéridos de caprilocaproil polioxil-8 presentados en una concentración del 9,5 % p/p;

(b3) Polisorbato 80 presentado a una concentración del 9,5 % p/p;

(c) Monooleato de glicerilo presentado en una concentración del 38 % p/p; y

d) DL-alfa tocoferol (vitamina E) presentado en una concentración del 0,95 % p/p.

14. La formulación de cápsula de gelatina blanda según las reivindicaciones 1-13, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad dependiente de hormonas sexuales, o en el tratamiento o prevención de una afección, en la que la afección es un síntoma asociado con la perimenopausia, la menopausia, o la posmenopausia seleccionada entre un aumento patológico de exceso de grasa corporal y/o exceso de peso corporal, insomnio, alteraciones del sueño y despertares nocturnos, ansiedad y depresión, síntomas urinarios de urgencia y disuria; o en el que la afección es un síntoma asociado con la andropausia seleccionado entre una ganancia patológica de exceso de grasa corporal y/o exceso de peso corporal, insomnio, alteraciones del sueño y despertares nocturnos, ansiedad y depresión, síntomas urinarios de urgencia y disuria.

15. La formulación en cápsula de gelatina blanda para uso de la reivindicación 14, en la que la enfermedad dependiente de hormonas sexuales se selecciona entre endometriosis, tumor fibroide uterino, sangrado menstrual abundante, síndrome de ovario poliquístico (PCOS) y síntomas vasomotores.

16. La formulación en cápsula de gelatina blanda para uso de la reivindicación 14, en la que la enfermedad dependiente de hormonas sexuales son síntomas vasomotores.

17. Un procedimiento para producir una cápsula de gelatina blanda, que comprende las etapas de proporcionar una cubierta de cápsula de gelatina blanda, mezclar una formulación de cápsula de gelatina blanda que comprende el Compuesto A o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y al menos un excipiente, e incorporar la formulación de cápsula de gelatina blanda en la cubierta de la cápsula de gelatina.

18. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que el Compuesto A está en la Forma 1 cristalina anhidra.

Figura 1

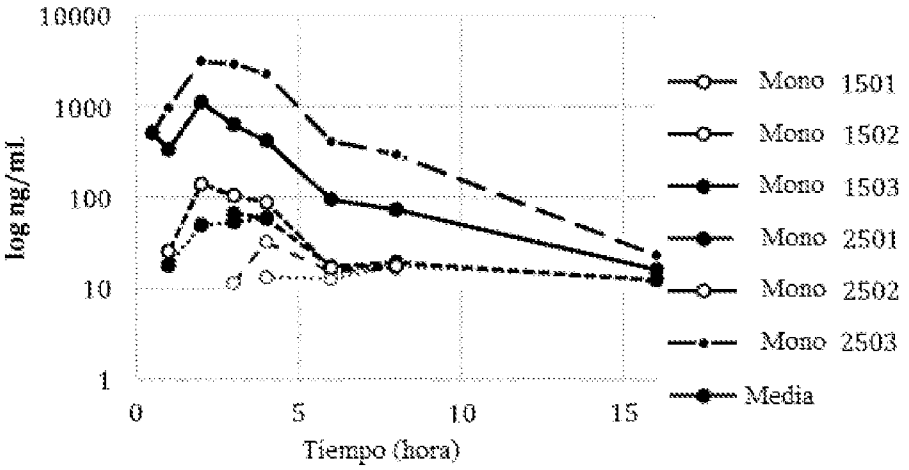


Figura 2

