

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 881 860**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.09.2015 PCT/DK2015/050275**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2016 WO16041561**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2015 E 15775371 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.05.2021 EP 3193840**

(54) Título: **Formulación de arimoclomol**

(30) Prioridad:

15.09.2014 DK 201470566

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

30.11.2021

(73) Titular/es:

**ORPHAZYME A/S (100.0%)
c/o COBIS A/S, Ole Maaløes Vej 3
2200 Copenhagen N, DK**

(72) Inventor/es:

**HINSBY, ANDERS MØRKEBERG;
JENSEN, THOMAS KIRKEGAARD;
BOLWIG, GERT MADS y
CAMOZZI, CARLOS ROBERTO**

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 881 860 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulación de arimoclomol

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que proporciona una liberación prolongada de arimoclomol y que acompaña una Cmax reducida, una inhibición reducida de OCT2 y/o efecto reducido sobre los niveles de creatinina sérica.

10

Antecedentes

El arimoclomol es un amplificador de proteínas de choque térmico que se encuentra actualmente en evaluación para el tratamiento de trastornos de almacenamiento lisosomal pediátricos y esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

15

Las propiedades físicas del arimoclomol hacen que el fármaco sea algo difícil de manejar. La sustancia farmacológica es de apariencia blanca, ligera y esponjosa. El arimoclomol es higroscópico, es decir, absorbe la humedad (moléculas de agua) de su entorno. El arimoclomol tiene una semivida plasmática relativamente corta (2-4 horas) y actualmente se requieren múltiples dosis diarias.

20

El arimoclomol se administra hasta la fecha como cápsulas de gelatina recubiertas, llenadas de polvo (cápsulas de arimoclomol). Las cápsulas de arimoclomol son del tipo de liberación inmediata (LI).

25

El arimoclomol se ha probado en voluntarios humanos sanos y no se ha alcanzado una dosis máxima tolerada. Un total de 261 sujetos han estado expuestos a dosis orales únicas ascendentes o repetidas de arimoclomol de 50 a 800 mg en siete ensayos de Fase I concluidos y dos ensayos de Fase II concluidos, y se ha encontrado que es seguro y bien tolerado.

30

En los estudios de Fase I de dosis única y múltiple, se observaron aumentos leves y reversibles en los niveles de creatinina sérica en varios voluntarios, pero estos no se consideraron clínicamente significativos (ver, por ejemplo, Cudkowicz y col., Muscle & Nerve, Julio 2008, p. 837-844).

US 6,649,628 B1 y WO 2003/026653 divulan formas de dosificación oral de liberación inmediata de arimoclomol.

35

Resumen

Es un aspecto de la presente divulgación proporcionar una formulación de liberación prolongada de arimoclomol.

40

Al retardar la liberación de arimoclomol después de la ingestión de una dosis oral, la formulación de liberación prolongada provoca una concentración sanguínea máxima (Cmax) de arimoclomol relativamente más baja en relación con la exposición total proporcionada expresada por el área bajo la curva (ABC). Durante el curso de la administración oral repetida, la formulación de liberación prolongada reduce, por lo tanto, la relación pico a valle de la concentración sanguínea de arimoclomol. Esto proporciona varias ventajas para el uso clínico en comparación con una formulación oral de liberación inmediata convencional:

45

Al respaldar una dosificación menos frecuente, la formulación de liberación prolongada de arimoclomol respaldará un mayor cumplimiento del tratamiento en la atención domiciliaria, así como la regularidad de la programación en situaciones de tratamientos administrados.

50

Al mejorar las características de flujo físico, la formulación de liberación prolongada será más fácil de presentar en bolsas o bolsitas, lo que puede ser deseable para dosificar mezclándola con bebidas o productos alimenticios, así como con la ayuda de tubos de alimentación. Esto presentará una mejora notable para el tratamiento de pacientes con disfagia u otros deterioros neuromusculares.

55

En el caso de que algunos pacientes experimenten efectos adversos de la dosificación oral de liberación inmediata, la formulación de liberación prolongada puede proporcionar una opción de tratamiento que podría soportar una exposición a arimoclomol relativamente más alta al tiempo que limita los efectos adversos en comparación con una formulación de liberación inmediata.

60

OCT2 es un transportador de cationes orgánicos renal implicado en la secreción de creatinina (véase, por ejemplo, Lepist y col., Kidney International (2014) 86, 350-357). OCT2 (Organic Cation Transporter - Transportador de Cationes Orgánicos 2) también se conoce como miembro 2 de la familia de transportadores de solutos 22 y se expresa a partir de SLC22A2 (UniProt S22A2_HUMAN).

65

Se muestra en esta invención que arimoclomol es un inhibidor del transportador de la captación renal OCT2 - la inhibición semi-máxima (IC_{50}) de arimoclomol se definió en 10 μ M para OCT2.

Por lo tanto, poco después de una dosis oral en humanos superior a 400 mg puede haber una actividad inhibidora transitoria y reversible de este transportador en Cmax.

5 Para abordar la inhibición de OCT2 observada y el aumento leve y reversible de la creatinina sérica, se proporciona una formulación de liberación prolongada de arimoclamol.

10 La formulación potencialmente también tiene valor para los pacientes que reciben medicamentos adicionales, medicamentos que afectan per se los niveles de creatinina sérica y/o qué medicamentos dependen, al menos en parte, de OCT2 para su eliminación y excreción.

15 Esta formulación puede ser de valor adicional, por ejemplo, para pacientes pediátricos y pacientes que presentan niveles basales elevados de creatinina sérica; incluidos pacientes con enfermedad renal o función renal disminuida y pacientes con diabetes mellitus o hipertensión.

15 Las presentes formulaciones tienen una liberación prolongada para permitir una dosis diaria reducida. Además, las presentes formulaciones son fáciles de tragar con características organolépticas aceptables. Además, la presente formulación proporciona una fabricación más eficiente, logrando un lote dentro de las especificaciones y permitiendo una mejor estandarización.

20 Es un aspecto de la presente divulgación proporcionar una formulación farmacéutica que comprende un ingrediente farmacéutico activo (IFA) seleccionado de entre cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-oxido-3-carboximidoil, sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo, donde dicha formulación proporciona una liberación prolongada de dicho ingrediente farmacéutico activo.

25 En una realización de la presente divulgación, las presentes formulaciones farmacéuticas proporcionan una Cmax más baja, una Tmax más alta, una inhibición reducida del transportador OCT2, y/o un efecto reducido sobre la creatinina sérica en comparación con estos parámetros después de la administración de una formulación de liberación inmediata o una inyección intravenosa en bolo del mismo ingrediente farmacéutico activo.

30 **Descripción de los Dibujos**

Figura 1 Inhibición del transporte de sustrato de sonda mediado por OATP1 B1 por arimoclamol en el ensayo de inhibición del transportador de captación.

35 Figura 2 Inhibición del transporte de sustrato de sonda mediado por OATP1B3 por arimoclamol en el ensayo de inhibición del transportador de captación.

Figura 3 Inhibición del transporte de sustrato de sonda mediado por OAT1 por arimoclamol en el ensayo de inhibición del transportador de captación.

40 Figura 4 Inhibición del transporte de sustrato de sonda mediado por OAT3 por arimoclamol en el ensayo de inhibición del transportador de captación.

Figura 5 Inhibición del transporte de sustrato de sonda mediado por OCT2 por arimoclamol en el ensayo de inhibición del transportador de captación.

Figura 6 Acumulación de arimoclamol en células de control de CHO y que expresan OAT1 en el ensayo de viabilidad del sustrato del transportador de captación.

45 Figura 7 Acumulación de arimoclamol en células de control de MDCKII y que expresan OAT3 en el ensayo de viabilidad del sustrato del transportador de captación.

Figura 8 Acumulación de arimoclamol en células de control de CHO y que expresan OCT2 en el ensayo de viabilidad del sustrato del transportador de captación.

50 Figura 9. Perfil de disolución de Minicomprimidos (Mezcla 1) después del recubrimiento con una dispersión de etilcelulosa de base acuosa (Surelease TM) para 5 %, 10 % y 20 % de aumento de peso.

Figura 10 Perfil de disolución de Minicomprimidos (Mezcla 1) después del recubrimiento con una dispersión de EC de base solvente (Surelease TM) para 5 %, 10 % y 20 % de aumento de peso.

Figura 11 Perfil de disolución de Minicomprimidos después del recubrimiento con capa de sellado HPMC y dispersión de etilcelulosa de base acuosa (Surelease TM) al 5 %, 10 % y 20 % de aumento de peso.

55 Figura 12 Perfil de disolución de Minicomprimidos individuales después del recubrimiento con capa de sellado HPMC y dispersión de etilcelulosa de base acuosa (Surelease TM) al 20 % de aumento de peso.

Figura 13 Descripción esquemática de la composición de la esfera.

Figura 14 Perfil de disolución de esferas de azúcar recubiertas con etilcelulosa para 5 %p/p, 10 %p/p y 20 %p/p de Aumento de peso en tampón de pH 6,8.

60 Figura 15 Perfil de disolución de esferas de azúcar recubiertas con etilcelulosa para 5 %p/p, p/p y 10 %p/p de Aumento de peso en tampón de 0,1M HCl.

Figura 16 Perfil de disolución de esferas microcristalinas recubiertas con etilcelulosa para 5 %p/p, 10 %p/p de Aumento de peso.

65 Figura 17 Perfil de disolución de gránulos de extrusión por fusión en caliente de arimoclamol. Disolución de muestras de polvo al 33, 50 y 66 % en peso de diversos tamaños de partículas en tampón fosfato pH 6,8. Las líneas azules se refieren al 33 % en peso de materiales, las líneas rosadas se refieren al 50 % en peso de materiales y las líneas

verdes se refieren al 66 % en peso de material.

Descripción detallada

- 5 La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Cualquier realización que no se encuentre dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forma parte de la invención.
- 10 La presente divulgación proporciona formulaciones de arimoclomol de liberación prolongada (LP) con farmacocinética mejorada, fabricación estandarizada y mayor cumplimiento por parte del paciente. Liberación prolongada, liberación sostenida, liberación retardada y liberación controlada se usan indistintamente en esta invención.
- 15 La presente divulgación en un aspecto proporciona una formulación farmacéutica que comprende un ingrediente farmacéutico activo (IFA) seleccionado de entre cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoilo (arimoclomol), sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo, donde dicha formulación proporciona una liberación prolongada de dicho ingrediente farmacéutico activo.
- 20 Los términos formulación farmacéutica, formulación farmacéuticamente segura y formulación farmacéuticamente aceptable se usan indistintamente en esta invención.
- 25 En una realización de la presente divulgación, dicha formulación farmacéutica comprende dicho IFA en una cantidad farmacéuticamente eficaz o farmacéuticamente activa. En una realización de la presente divulgación, dicha formulación comprende una matriz interna y al menos un recubrimiento externo.
- 30 En otra realización de la presente divulgación, dicha formulación comprende gránulos de liberación prolongada. En una realización de la presente divulgación, dichos gránulos de liberación prolongada se producen mediante extrusión por fusión en caliente (EFC) y, opcionalmente, reducción de tamaño.
- 35 En una realización de la presente divulgación, la presente formulación farmacéutica reduce Cmax, aumenta Tmax, reduce la inhibición de OCT2 y/o reduce el efecto sobre los niveles de creatinina sérica; en comparación con una cantidad equivalente de cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoil (arimoclomol), sus estereoisómeros y sus sales de adición de ácido del mismo administradas mediante una forma de dosificación oral de liberación inmediata y/o por inyección intravenosa en bolo.
- 40 La tecnología de liberación extendida o controlada (liberación prolongada o sostenida) es un mecanismo usado en píldoras, comprimidos o cápsulas para disolver lentamente y liberar un fármaco con el tiempo. Las formulaciones de liberación prolongada se pueden tomar con menos frecuencia que las formulaciones de liberación inmediata y mantienen niveles más estables del fármaco en el torrente sanguíneo.
- 45 Los fármacos de liberación controlada pueden formularse de manera que el ingrediente activo sea embebido en una matriz de una o más sustancias insolubles de tal forma que la disolución del fármaco deba encontrar su salida a través de los orificios de la matriz. Algunos fármacos están contenidos en comprimidos a base de polímeros con un orificio perforado por láser por un lado y una membrana porosa en el otro lado. Los ácidos estomacales empujan a través de la membrana porosa, empujando así el fármaco a través del orificio perforado por láser. Con el tiempo, toda la dosis de fármaco se libera en el sistema mientras que el recipiente polimérico permanece intacto, para ser excretado más tarde a través de la digestión normal. En algunas formulaciones, el fármaco se disuelve en la matriz, y la matriz se hincha físicamente para formar un gel, permitiendo que el fármaco salga a través de la superficie externa del gel. La microencapsulación también produce perfiles de disolución complejos; a través de un recubrimiento de un ingrediente farmacéutico activo alrededor de un núcleo inerte, y al estratificarlo en capas con sustancias insolubles para formar una microesfera, se obtiene una velocidad de disolución más consistente y replicable - en un formato conveniente que puede mezclarse con otros ingredientes farmacéuticos de liberación instantánea, por ejemplo en cualquier cápsula de gelatina de dos piezas.
- 50 Las formas de dosificación son una mezcla de componentes de fármaco activo y componentes que no contienen fármaco. La formulación farmacéutica según la presente divulgación es, en una realización, una forma de dosificación, tal como una forma de dosificación oral. En una realización particular de la presente divulgación, dicha forma de dosificación es una forma de dosificación sólida, tal como un comprimido. En una realización de la presente divulgación, dicha forma de dosificación es una forma de dosificación granular, tal como que comprende gránulos de liberación prolongada.
- 55 En una realización de la presente divulgación, dicha formulación farmacéutica está disponible por vía oral. En una realización, dicha formulación es una forma de dosificación sólida. En una realización de la presente divulgación, dicha formulación es una forma de dosificación sólida disponible por vía oral.

- 5 Un comprimido es una forma de dosificación farmacéutica que comprende una mezcla de sustancias activas y excipientes, prensados o compactados en una dosis sólida. Los comprimidos son sencillos y cómodos de usar. Proporcionan una dosis exacta medida del ingrediente o ingredientes activos en un envase portátil conveniente. Los procedimientos y técnicas de fabricación pueden proporcionar propiedades especiales de los comprimidos, por ejemplo, formulaciones de liberación prolongada o de disolución rápida. Los comprimidos son fáciles de pesar y tienen una alta integridad física.
- 10 Los minicomprimidos son comprimidos con un diámetro \leq 3 mm, y representan una nueva tendencia en el diseño de formas sólidas de dosificación, con el objetivo principal de superar algunos obstáculos terapéuticos como la deglución y la polifarmacia, además de ofrecer algunos beneficios terapéuticos como la flexibilidad de dosis y patrones de liberación combinados.
- 15 En una realización, un minicomprimido según la divulgación es un comprimido con un diámetro menor o igual a (\leq) 3 mm, tal como \leq 2,5 mm, por ejemplo \leq 2 mm, tal como \leq 1,5 mm, por ejemplo aproximadamente 1 mm. En una realización, un minicomprimido según la divulgación es un comprimido con un diámetro de 1 a 1,5 mm, como de 1,5 a 2 mm, por ejemplo de 2 a 2,5 mm, como de 2,5 a 3 mm.
- 20 En una realización, un micro-comprimido según la divulgación es un comprimido con un diámetro menor o igual a (\leq) 1 mm, tal como \leq 0,9 mm, por ejemplo \leq 0,8 mm, tal como \leq 0,7 mm, por ejemplo \leq 0,6 mm, tal como \leq 0,5 mm, por ejemplo, \leq 0,4 mm, tal como \leq 0,3 mm, por ejemplo \leq 0,3 mm, tal como \leq 0,1 mm. En una realización, un minicomprimido según la divulgación es un comprimido con un diámetro de 0,1 a 0,2 mm, tal como de 0,2 a 0,3 mm, por ejemplo, de 0,3 a 0,4 mm, tal como de 0,4 a 0,5 mm, tal como de 0,5 a 0,6 mm, por ejemplo, 0,6 a 0,7 mm, tal como 0,7 a 0,8 mm, por ejemplo, 0,8 a 0,9 mm, tal como 0,9 a \leq 1 mm.
- 25 En la fabricación de productos farmacéuticos, la encapsulación se refiere a una variedad de formas de dosificación en una cubierta relativamente estable conocida como cápsula, lo que les permite, por ejemplo, tomarse por vía oral o usarse como supositorios. Hay dos tipos principales de cápsulas: Cápsulas de cáscara dura hechas en dos mitades: un "cuerpo" de menor diámetro que se llena y a continuación se sella con una "capa" de mayor diámetro; y cápsulas de cáscara blanda, utilizadas principalmente para aceites y para ingredientes activos que se disuelven o suspenden en aceite. Ambos tipos de cápsulas están hechas de soluciones acuosas de agentes gelificantes que incluyen proteínas animales, principalmente gelatina y polisacáridos vegetales o sus derivados como carragenanos y formas modificadas de almidón y celulosa. Se pueden agregar otros ingredientes a la solución de agente gelificante como plastificantes como glicerina y/o sorbitol para disminuir la dureza de la cápsula, agentes colorantes, conservantes, desintegrantes, lubricantes y tratamiento de superficies.
- 30 La formulación farmacéutica o producto de combinación de dosis fija según la presente divulgación en una realización comprenderá los ingredientes farmacéuticos activos (IFA) como se detalla en otra parte en esta invención, así como uno o más excipientes.
- 35
- 40 Un excipiente es generalmente una sustancia farmacológicamente inactiva (o químicamente inactiva) formulada con el ingrediente activo (IFA) de un medicamento. Los excipientes se usan comúnmente para constituir formulaciones que contienen potentes ingredientes activos (a menudo denominados como "agentes de carga" "cargas" o "diluyentes"), para permitir el suministro conveniente y exacto de una sustancia farmacológica cuando se produce una forma de dosificación.
- 45 En una realización, la formulación farmacéutica según la presente divulgación comprende uno o más excipientes. Dicho uno o más excipientes pueden actuar como un vehículo sólido, diluyente, agente saporífero, solubilizante, lubricante, emolientes, agente de suspensión, aglutinante, carga, conservante, antiadherente, agente humectante, agente disgregante de comprimido, absorbente, y/o un material de encapsulación/recubrimiento.
- 50 La presente formulación farmacéutica en una realización de la presente divulgación comprende al menos un excipiente para obtener una formulación adecuada con las características de liberación prolongada deseadas.
- 55 En una realización, la formulación farmacéutica según la presente divulgación comprende uno o más excipientes que controlan la liberación.
- Formulación de liberación prolongada**
- 60 Es un aspecto de la presente divulgación proporcionar una formulación farmacéutica que comprende
- un ingrediente farmacéutico activo (IFA) seleccionado de entre cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo, sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo.
 - un excipiente de control de la liberación,
- 65 donde dicha formulación proporciona una liberación prolongada de dicho ingrediente farmacéutico activo.

En una realización de la presente divulgación, dicha formulación farmacéutica es una forma de dosificación, tal como una forma de dosificación oral (forma de dosificación disponible por vía oral).

En una realización de la presente divulgación, la formulación farmacéutica es una forma de dosificación de liberación prolongada de cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo, sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo, que comprenden

- una cantidad farmacéuticamente eficaz de cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo, sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo, y
- un excipiente de control de liberación.

Cmax es un término utilizado en farmacocinética para referirse a la concentración sérica máxima (o pico) que alcanza un fármaco en un compartimento específico o área de prueba del cuerpo después de la administración del fármaco y antes de la administración de una segunda dosis. Tmax es un término utilizado en farmacocinética para describir el momento en el que se observa la Cmax.

En una realización de la presente divulgación, la formulación farmacéutica es capaz de uno o más de

- reducir la Cmax en comparación con la Cmax para una cantidad equivalente de cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo, sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo administradas por una forma de dosificación oral de liberación inmediata y/o por inyección intravenosa en bolo,

- reducir la Cmax con 1 o 2 dosis diarias en comparación con la Cmax para una cantidad equivalente de cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo, sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo administradas mediante formas de dosificación oral de liberación inmediata y/o mediante inyecciones intravenosas en bolo tres veces al día,

- provocar una concentración sanguínea máxima (Cmax) de arimoclomol relativamente más baja en relación con la exposición total proporcionada, expresada por el área bajo la curva (ABC),

- reducir la relación pico a valle de la concentración de arimoclomol en sangre (o suero),

- mantener la exposición al arimoclomol y/o ABC con menos administraciones (como una o dos veces al día), mientras se reduce el nivel plasmático máximo (Cmax)

- aumentar la Tmax en comparación con la Tmax para una cantidad equivalente de cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo, sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo administradas por una forma de dosificación oral de liberación inmediata y/o por inyección intravenosa en bolo,

- reducir la inhibición de OCT2 en comparación con la inhibición de OCT2 para una cantidad equivalente de cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo, sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo administradas por una forma de dosificación oral de liberación inmediata y/o por inyección intravenosa en bolo,

- reducir el efecto de los niveles de creatinina sérica en comparación con el efecto de los niveles de creatinina sérica para una cantidad equivalente de cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo, sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo administradas por una forma de dosificación oral de liberación inmediata y/o por inyección intravenosa en bolo,

- reducir el efecto sobre la eliminación de la creatinina renal en comparación con el efecto sobre la eliminación de la creatinina renal para una cantidad equivalente de cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo, sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo administradas por una forma de dosificación oral de liberación inmediata y/o por inyección intravenosa en bolo,

- logrando una Cmax que es menor que la inhibición semi-máxima (IC50) del ingrediente farmacéutico activo para OCT2.

En una realización de la presente divulgación, la formulación farmacéutica tiene una liberación prolongada para permitir una dosificación diaria reducida o una frecuencia de dosificación reducida. En una realización preferida de la presente invención, la formulación se administra una o dos veces al día, en comparación con la formulación de LI (Liberación Inmediata) convencional que se administra 3 veces al día.

En una realización de la presente divulgación, la formulación farmacéutica se administra para lograr una exposición al arimoclomol o Cmax que impida que el arimoclomol i) inhiba los transportadores renales, ii) inhiba OCT2 y/o iii) inhiba la eliminación de creatinina.

El término "un excipiente que controla la liberación" implica la presencia de al menos uno, o uno o más, excipientes que controlan la liberación.

Un excipiente que controla la liberación según la presente divulgación es un excipiente o agente que proporciona una liberación prolongada de un IFA seleccionado de entre cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo, sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo.

Un excipiente que controla la liberación según la presente divulgación en una realización controla la tasa de liberación de un IFA seleccionado de entre cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo, sus

estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo a partir de una formulación farmacéutica.

El excipiente que controla la liberación según la presente divulgación es una realización controla la tasa de liberación de un IFA seleccionado de entre cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo, sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo, para

- reducir Cmax,
- reducir la inhibición de OCT2,
- reducir el efecto sobre los niveles de creatinina sérica, y/o
- aumentar Tmax,

en comparación con una cantidad equivalente de cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo, sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo administradas por una forma de dosificación oral de liberación inmediata y/o por inyección intravenosa en bolo.

También se proporciona con la presente divulgación un procedimiento de administración de una cantidad de un ingrediente farmacéutico activo (IFA) seleccionado de entre cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo, sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo a un paciente que lo necesite mediante liberación prolongada de modo que

- la concentración sérica máxima después de la administración de cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo, sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo, (Cmax) se reduce en comparación con la Cmax de una cantidad equivalente del mismo administrada mediante una forma de dosificación oral de liberación inmediata y/o por inyección intravenosa en bolo,
- el tiempo para que la concentración sérica alcance su máximo después de la administración de cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo, sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo, (Tmax) aumenta en comparación con la Tmax de una cantidad equivalente del mismo administrada mediante una forma de dosificación oral de liberación inmediata y/o por inyección intravenosa en bolo,
- la inhibición de OCT2 después de la administración de cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo, sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo, se reduce en comparación con la inhibición de OCT2 de una cantidad equivalente del mismo administrada mediante una forma de dosificación oral de liberación inmediata y/o por inyección intravenosa en bolo,
- el efecto de los niveles de creatinina sérica después de la administración de cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo, sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo, se reduce en comparación con el efecto de los niveles de creatinina sérica de una cantidad equivalente del mismo administrada mediante una forma de dosificación oral de liberación inmediata y/o por inyección intravenosa en bolo,

En una realización de la presente divulgación, el efecto sobre los niveles de creatinina sérica de cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo (arimoclamol), sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo es un ligero aumento en los niveles de creatinina sérica.

En una realización de la presente divulgación, la formulación farmacéutica proporciona una Cmax más baja del IFA en comparación con una formulación de liberación inmediata del IFA.

En una realización de la presente divulgación, la formulación farmacéutica proporciona una Tmax más alta del IFA en comparación con una formulación de liberación inmediata del IFA.

En una realización de la presente divulgación, la formulación farmacéutica proporciona una inhibición reducida del transportador OCT2 por el IFA (arimoclamol), en comparación con una formulación de liberación inmediata del IFA.

En una realización, la formulación farmacéutica de la presente divulgación reduce o evita la inhibición de OCT2 inducida por arimoclamol; que reduce la inhibición de OCT2 en una realización reduce el riesgo de afectar negativamente la eliminación, la excreción y/o vida media circulante de medicamentos adicionales, especialmente medicamentos que son sustratos para el transportador OCT2.

En una realización de la presente divulgación, la formulación farmacéutica proporciona un efecto reducido sobre la creatinina sérica por el IFA, en comparación con una formulación de liberación inmediata del IFA.

En una realización de la presente divulgación, Cmax se reduce en un factor de al menos 10 %, como un factor de al menos 20 %, como un factor de al menos 30 %, como un factor de al menos 40 %, como un factor de al menos 50 %, como un factor de al menos 60 %, como un factor de al menos 70 %, como un factor de al menos 80 %, como un factor de al menos 90 %, como un factor de al menos 100 %.

En una realización de la presente divulgación, Cmax se reduce en un factor de 10 a 20 %, como un factor de 20 a 30 %, como un factor de 30 a 40 %, como un factor de 40 a 50 %, como un factor de 50 a 60 %, como un factor de 60 a 70 %, como un factor de 70 a 80 %, como un factor de 80 a 90 %, como un factor de 90 a 100 %.

En una realización de la presente divulgación, Tmax aumenta en un factor de al menos 10 %, tal como un factor de al menos 20 %, tal como un factor de al menos 30 %, tal como un factor de al menos 40 %, tal como un factor de al menos 50 %, tal como un factor de al menos 60 %, tal como un factor de al menos 70 %, tal como un factor de al menos 80 %, tal como un factor de al menos 90 %, tal como un factor de al menos 100 %, tal como un factor de al menos 125 %, tal como un factor de al menos 150 %, tal como un factor de al menos 175 %, tal como un factor de al menos 200 %, tal como un factor de al menos 250 %.

En una realización de la presente divulgación, Tmax se incrementa en un factor de 10 a 20 %, tal como un factor de 20 a 30 %, tal como un factor de 30 a 40 %, tal como un factor de 40 a 50 %, tal como un factor de 50 a 60 %, tal como un factor de 60 a 70 %, tal como un factor de 70 a 80 %, tal como un factor de 80 a 90 %, tal como un factor de 90 a 100 %, tal como un factor de 100 a 125 %, tal como un factor de 125 a 150 %, tal como un factor de 150 a 175 %, tal como un factor de 175 a 200 %, tal como un factor de 200 a 225 %, tal como un factor de 225 a 250 %.

En una realización de la presente divulgación, la inhibición de OCT2 se reduce en un factor de al menos 10 %, tal como un factor de al menos 20 %, tal como un factor de al menos 30 %, tal como un factor de al menos 40 %, tal como un factor de al menos 50 %, tal como un factor de al menos 60 %, tal como un factor de al menos 70 %, tal como un factor de al menos 80 %, tal como un factor de al menos 90 %, tal como un factor de al menos 100 %.

En una realización de la presente divulgación la inhibición de OCT2 se reduce en un factor de 10 a 20 %, tal como un factor de 20 a 30 %, tal como un factor de 30 a 40 %, tal como un factor de 40 a 50 %, tal como un factor de 50 a 60 %, tal como un factor de 60 a 70 %, tal como un factor de 70 a 80 %, tal como un factor de 80 a 90 %, tal como un factor de 90 a 100 %.

La formulación farmacéutica en una realización de la presente divulgación tiene una tasa de disolución del 85 % del IFA liberado dentro de 3 a 5 horas (medio), y en otra realización de 85 % IFA liberado después de al menos (\geq) 6 horas, tal como después de al menos 7, 8, 9 o 10 horas (lento).

La tasa de disolución describe cuán rápido se libera el compuesto de la formulación a la solución. La velocidad de disolución se puede expresar mediante la ecuación de Noyes-Whitney o la ecuación de Nernst y Brunner.

En una realización de la presente divulgación, la formulación farmacéutica proporciona una tasa de disolución del 10 al 90 % del IFA liberado a las 3 a 5 horas, tal como 10 a 20 %, 20 a 30, 30 a 40, 40 a 50, 50 a 60, 60 a 70, 70 a 75, 75 a 80, 80 a 85 o 85 a 90 % del IFA liberado dentro de 3 a 5 horas, como dentro de 3 horas, dentro de 4 horas o dentro de 5 horas.

En una realización de la presente divulgación, la formulación farmacéutica proporciona una tasa de disolución del 10 al 90 % del IFA liberado dentro de 6 horas, por ejemplo, del 10 al 20 %, 20 a 30, 30 a 40, 40 a 50, 50 a 60, 60 a 70, 70 a 75, 75 a 80, 80 a 85 o 85 a 90 % del IFA liberado dentro de \geq 6 horas, como dentro de \geq 7 horas, \geq 8 horas, \geq 9 horas, \geq 10 horas, \geq 11 horas, \geq 12 horas, \geq 13 horas, \geq 14 horas, \geq 15 horas, \geq 16 horas, \geq 17 horas, \geq 18 horas.

Comprimidos y esferas

La presente divulgación en un aspecto proporciona una formulación farmacéutica que comprende un ingrediente farmacéutico activo seleccionado de entre cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoilo (arimoclomol), sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo, donde dicha formulación comprende una matriz interna y al menos un recubrimiento externo, donde dicha formulación proporciona una liberación prolongada de dicho ingrediente farmacéutico activo.

En una realización de la presente divulgación, dicha formulación se selecciona de entre el grupo que consiste en un comprimido, un minicomprimido, un micro-comprimido, un comprimido recubierto, un minicomprimido recubierto, un micro-comprimido recubierto, una esfera y una esfera recubierta.

En una realización, la formulación farmacéutica de la divulgación se usa como una forma de dosificación oral de un solo conjunto (también conocida como formulación no dividida). En otra realización, la formulación farmacéutica de la divulgación se usa como una forma de dosificación oral de múltiples conjuntos (también conocida como formulación dividida). Una forma de dosificación oral de múltiples conjuntos es un producto farmacéutico distinto empaquetado juntos, en el presente contexto, por ejemplo, minicomprimidos dentro de una cápsula.

En una realización de la presente divulgación, la matriz interna de la formulación comprende el ingrediente farmacéutico activo. En estas realizaciones, la formulación puede ser seleccionado de entre un comprimido recubierto, un minicomprimido recubierto y un micro-comprimido recubierto.

En una realización de la presente divulgación, la formulación se selecciona de un comprimido recubierto, un minicomprimido recubierto y un microcomprimido recubierto, donde la matriz interna (o el comprimido) comprende el IFA, y donde el recubrimiento externo no comprende el IFA.

En una realización de la presente divulgación, el recubrimiento externo de la formulación comprende el ingrediente farmacéutico activo. En estas realizaciones, la formulación puede ser una esfera recubierta (esfera cargada de fármaco).

5 En una realización de la presente divulgación, dicha formulación es una esfera recubierta, donde la matriz interna (sustrato de esfera) no comprende el IFA, y el recubrimiento externo comprende el IFA.

En una realización de la presente divulgación, el recubrimiento externo de la esfera recubierta comprende una o más capas individuales, donde la capa más interna que rodea inmediatamente a la esfera comprende el IFA.

10 En una realización, la formulación farmacéutica de la presente divulgación está contenida dentro de una cápsula, para proporcionar una forma de dosificación oral de conjuntos múltiples, como una cápsula que comprende dos o más conjuntos de formulación o comprimidos/minicomprimidos/esferas según la divulgación. En una realización de la presente divulgación, la cápsula comprende o consiste en gelatina. En una realización de la presente divulgación, la cápsula es una cápsula de cáscara dura, tal como gelatina de cápsula dura. En una realización adicional de la presente divulgación, la cápsula comprende además un recubrimiento externo.

15 En una realización, la forma de dosificación oral de conjuntos múltiples de la divulgación es una cápsula que comprende dos o más conjuntos de formulación según la presente divulgación, tales como que comprende 2 a 3, 3 a 4, 4 a 5, 5 a 6, 6 a 7, 7 a 8, 8 a 9, 9 a 10, 10 a 11, 11 a 12, 12 a 13, 13 a 14, 14 a 15, 15 a 16, 16 a 17, 17 a 18, 18 a 19, 19 a 20, 20 a 21, 21 a 22, 22 a 23, 23 a 24, 24 a 25, 25 a 26, 26 a 27, 27 a 28, 28 a 29, 29 a 30, 30 a 35, 35 a 40 , 40 a 45, 45 a 50, 50 a 55, 55 a 60, 60 a 65, 65 a 70, 70 a 75, 75 a 80, 80 a 85, 85 a 90, 90 a 95, 95 a 100 conjuntos de formulación .

20 25 En una realización de la presente divulgación, se selecciona un conjunto de formulación de entre el grupo que consiste en un minicomprimido recubierto, un microcomprimido recubierto y una esfera recubierta. El número de conjuntos de formulación dentro de la cápsula depende de la cantidad o concentración de IFA en cada conjunto y de las características individuales del paciente al que se va a administrar la formulación farmacéutica, como reconocerá el experto.

30 **Forma de dosificación oral - Comprimido**

En una realización, la formulación farmacéutica según la divulgación comprende un constituyente de matriz, tal como una matriz interna que comprende el IFA, y opcionalmente un recubrimiento externo. En una realización, la matriz interna es un comprimido, un minicomprimido o un microcomprimido, cuyo comprimido está opcionalmente recubierto.

35 40 En una realización, la formulación farmacéutica según la divulgación comprende al menos un tipo de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) también conocida como hipromelosa. La HPMC se usa como un excipiente en formulaciones de comprimidos y cápsulas orales, donde, según el grado, funciona como un agente de liberación controlada o excipiente controlador de la liberación para retrasar la liberación de un compuesto medicinal en el tracto digestivo. También se usa como aglutinante y como componente de los recubrimientos de comprimidos.

45 En una realización de la presente divulgación, la matriz interna de la presente formulación comprende el IFA y uno o más excipientes que controlan la liberación. En una realización de la presente divulgación, la matriz interna comprende además uno o más excipientes adicionales tales como cargas, aglutinantes y lubricantes.

50 Los excipientes que controlan la liberación pueden ser cualquier excipiente de liberación conocido por el experto en la técnica. Los excipientes que controlan la liberación en una realización de la presente divulgación pueden ser un excipiente seleccionado de entre el grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), etilcelulosa (EC), metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, succinato de acetato de hipromelosa, ftalato de hipromelosa, acetato de celulosa, monoestearato de glicerina, monooleato de glicerilo, palmitato de glicerilo, behenato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, goma guar, alcohol polivinílico, alginatos, goma xantana, cera de carnauba, cera amarilla, cera blanca, zeína, carragenano, carbómeros y agar.

55 En una realización de la presente divulgación, la matriz interna además comprende una carga, tal como una carga seleccionada de entre el grupo que consiste en carbonato de calcio, fosfatos de calcio, sulfato de calcio, celulosa, acetato de celulosa, azúcar compresible, dextrato, dextrina, dextrosa, etilcelulosa, fructosa, isomalta, lactitol, lactosa, manitol, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, celulosa microcristalina (MCC), polidextrosa, alginato de sodio, sorbitol, talco y xilitol.

60 65 En una realización de la presente divulgación, la matriz interna además comprende un aglutinante, tal como un aglutinante seleccionado de entre el grupo que consiste en acacia, ácido algínico, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, carragenano, ftalato de acetato de celulosa, quitosano, copovidona, dextrato, dextrina, dextrosa, etilcelulosa, gelatina, goma guar, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmelcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilalmidón, hipromelosa, metilcelulosa, poloxámero, polidextrosa, óxido de polietileno, povidona, alginato de sodio, sacarosa, almidón, almidón pregelatinizado y maltodextrina.

En una realización de la presente divulgación, la matriz interna además comprende un lubricante, tal como un lubricante seleccionado de entre el grupo que consiste en estearato de calcio, monoestearato de glicerina, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, laurilsulfato de magnesio, estearato de magnesio, triglicéridos de cadena media, ácido palmítico, polietilenglicol, laurilsulfato de sodio, ácido esteárico, talco, sílice, ácido esteárico y estearato de cinc.

Cualesquiera otros excipientes adecuados para los propósitos de la presente divulgación y conocidos por el experto en la técnica se consideran incluidos en la presente divulgación.

Diferentes grados de HPMC tienen características diferentes con respecto a, por ejemplo, la viscosidad. Por lo tanto, las diferentes HPMC tendrán diferentes efectos sobre las velocidades de liberación del IFA incorporado. Además, la cantidad de HPMC en la formulación, la dureza o el grado de compresión de la formulación en un comprimido, así como cualquier recubrimiento potencial, afectará potencialmente a las velocidades de liberación del IFA. Las velocidades de liberación pueden determinarse mediante la evaluación de los perfiles de disolución de los lotes producidos. Los datos de disolución del fármaco *in vitro* generados a partir de experimentos de prueba de disolución pueden relacionarse con datos farmacocinéticos *in vivo* por medio de correlaciones *in vitro-in vivo* (IVIVC).

En una realización de la presente divulgación, la matriz interna comprende uno o más excipientes seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxipropilmetylcelulosa (HPMC), almidón, etilcelulosa (EC), celulosa microcrystalina (MCC), sílice, estearato de magnesio y ácido esteárico. En una realización, la matriz interna comprende al menos una HPMC.

Químicamente, HPMC es una mezcla de éter de alquil-hidroxialquil celulosa que contiene grupos metoxilo e hidroxipropilo. HPMC es fabricado por Dow Chemical Company bajo la marca comercial de Methocel. Methocel utilizado para aplicaciones de matriz de LP utiliza dos tipos de grupos sustituyentes químicos indicados por designaciones 'E' o 'K'. Los polímeros de Methocel también se clasifican en función de su viscosidad (en cps) de un 2 % peso/volumen de solución acuosa a 20 °C. Los grados típicos de HPMC utilizados para formulaciones de LP varían en viscosidad de 50 a 100,000 cps a 20 °C e incluyen Methocel E50 Premium LV, K100 Premium LV CR, K4M Premium CR, K15M Premium CR, K100M Premium CR, E4M Premium CR y E10M Premium CR.

En una realización de la presente divulgación, la HPMC es una HPMC que tiene un grado que proporciona una viscosidad de 50 a 100.000 cps a 20°C. En una realización, la HPMC es una HPMC de grado de viscosidad alta o una HPMC de grado de viscosidad ultra alta. En una realización, la HPMC es una HPMC que permite (o proporciona) una liberación prolongada.

En una realización de la presente divulgación, la HPMC se selecciona de entre el grupo que consiste en Methocel E50 Premium LV, K100 Premium LV CR, K4M Premium CR, K15M Premium CR, K100M Premium CR, E4M Premium CR, E10M Premium CR, K200M, E5 y E50.

El excipiente que controla la liberación, como HPMC, de la matriz interna es una realización de la presente divulgación presente en una cantidad del 20 al 50 %. p/p, como 20 a 25 % p/p, por ejemplo 25 a 30 % p/p, como 30 a 35 % p/p, por ejemplo 35 a 40 % p/p, como 40 a 45 % p/p, por ejemplo 45 a 50 % p/p. En una realización particular de la presente divulgación, el excipiente de control de la liberación, tal como HPMC, está presente en una cantidad de aproximadamente 30 %, por ejemplo 35 %, tal como aproximadamente 40 %.

En una realización de la presente divulgación, la matriz comprende dos o más excipientes que controlan la liberación, tales como tres o más excipientes que controlan la liberación.

En una realización de la presente divulgación, la matriz interna comprende uno o más tipos diferentes (grados de viscosidad) de HPMC, tales como 1, 2, 3, 4 o 5 tipos de HPMC. En una realización, la matriz interna comprende una combinación de polímeros de HPMC.

En una realización de la presente divulgación, la matriz interna comprende una combinación de HPMC con polímeros iónicos, no iónicos e/o insolubles en agua.

En una realización de la presente divulgación, la matriz interna comprende una combinación de HPMC con uno o más polímeros iónicos seleccionados de entre el grupo que consiste en carboximetilcelulosa de sodio (Na CMC), alginato de sodio, polímeros de ácido acrílico o carbómeros (carbopol 934, 940, 974P). NF), polímeros entéricos como polivinil acetato ftalato (PVAP), copolímeros de ácido metacrílico (Eudragit L100 L 30D 55, S y FS 30 D), acetato succinato de hipromelosa (AQOAT HPMCAS) y goma xantana.

En una realización de la presente divulgación, la matriz interna comprende una combinación de HPMC con uno o más polímeros no iónicos seleccionados de entre el grupo que consiste en HPC (hidroxipropilcelulosa) y PEO (POLYOX, Dow Chemical Company) en varios grados de peso molecular (de 100.000 a 7.000.000 da).

En una realización de la presente divulgación, la matriz interna comprende una combinación de HPMC con uno o más polímeros insolubles en agua seleccionados de entre el grupo que consiste en etilcelulosa (por ejemplo, ETHOCEL o Surelease), acetato de celulosa, copolímeros de ácido metil acrílico (por ejemplo, Eudragit NE 30D), copolímeros de amonio-metacrilato (por ejemplo, Eudragit RL 100 o PO RS100) y acetato de polivinilo.

5 En una realización particular de la presente divulgación, la HPMC se mezcla con celulosa microcristalina (MCC) para conseguir una matriz de MCC/HPMC. El segundo excipiente, como MCC, está presente en una realización en una cantidad del 10 al 50 %. p/p, como 10 a 15 % p/p, por ejemplo 15 a 20 % p/p, como 20 a 25 % p/p, por ejemplo 25 a 30 % p/p, como 30 a 35 % p/p, por ejemplo 35 a 40 % p/p, como 40 a 45 % p/p, por ejemplo 45 a 50 % p/p MCC. La MCC es en una realización particular Avicel PH 101 o Avicel PH 102.

10 La celulosa microcristalina está disponible comercialmente en diferentes tamaños de partículas y grados de humedad que tienen diferentes propiedades y aplicaciones. Avicel PH 101 tiene un tamaño de partícula medio nominal de 50 micrones, mientras que Avicel PH 102 tiene un tamaño de partícula medio nominal de 100 micrones. Ambos tienen un contenido de humedad de < =5 %

15 En una realización de la presente divulgación, la matriz interna comprende además almidón, tal como comprende almidón en una cantidad del 5 al 30 %. p/p, como 5 a 10 % p/p, por ejemplo 10 a 15 % p/p, como 15 a 20 % p/p, por ejemplo 20 a 25 % p/p, como 25 a 30 % p/p almidón. En una realización particular, el almidón está presente en una cantidad de aproximadamente 5 % p/p, por ejemplo 10 % p/p, como alrededor del 15 % p/p, por ejemplo 20 % p/p. El almidón es en una realización particular StarCap 1500.

20 En una realización de la presente divulgación, la matriz interna comprende además etilcelulosa (EC), tal como comprende EC en una cantidad del 5 al 30 %. p/p, como 5 a 10 % p/p, por ejemplo 10 a 15 % p/p, como 15 a 20 % p/p, por ejemplo 20 a 25 % p/p, como 25 a 30 % p/p almidón. En una realización particular, la EC está presente en una cantidad de aproximadamente 5 % p/p, por ejemplo 10 % p/p, como alrededor del 15 % p/p, por ejemplo 20 % p/p. La EC es en una realización particular Ethocel Standard 7 Premium.

25 En una realización de la presente divulgación, la matriz interna comprende además sílice, como sílice coloidal, donde la sílice en una realización está presente en una cantidad de 0,05 a 1 % p/p, como 0,05 a 0,1, por ejemplo, 0,1 a 0,2, como 0,2 a 0,3, por ejemplo, 0,3 a 0,4, como 0,4 a 0,5, por ejemplo, 0,5 a 0,6, como 0,6 a 0,7, por ejemplo, 0,7 a 0,8, como 0,8 a 0,9, por ejemplo 0,9 a 1,0 % p/p. En una realización particular, la sílice está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,2 %. p/p.

30 En una realización de la presente divulgación, la matriz interna comprende además estearato de magnesio, donde el estearato de magnesio en una realización está presente en una cantidad de 0,1 a 5 % p/p, como 0,1 a 0,5, por ejemplo 0,5 a 1,0, como 1 a 2, por ejemplo 2 a 3, como 3 a 4, por ejemplo 4 a 5 % p/p. En una realización particular, el estearato de magnesio está presente en una cantidad de aproximadamente 1 % p/p. El estearato de magnesio es en una realización particular Ligamed MF-2-V.

35 En una realización de la presente divulgación, la matriz interna comprende además ácido esteárico, donde el ácido esteárico en una realización está presente en una cantidad de 0,1 a 10 % p/p, como 0,1 a 0,5, por ejemplo 0,5 a 1,0, como 1 a 2, por ejemplo 2 a 3, como 3 a 4, por ejemplo 4 a 5, como 5 a 6, por ejemplo 6 a 7, como 7 a 8, por ejemplo 8 a 9, como 9 a 10 % p/p. En una realización particular, el ácido esteárico está presente en una cantidad de aproximadamente 2 % p/p.

40 En una realización de la presente divulgación, la matriz interna se comprime para formar un comprimido con una dureza de 10 a 50 kp (kilopond), como de 10 a 15 kp, por ejemplo, de 15 a 20 kp, como de 20 a 25 kp, por ejemplo de 25 a 30 kp, como de 30 a 35 kp, por ejemplo, de 35 a 40 kp, como de 40 a 50 kp.

45 En una realización de la presente divulgación, la matriz interna se comprime para formar un comprimido con una dureza de 15 a 80 N (Newton), tal como 15 a 20 N, por ejemplo 20 a 25 N, tal como 25 a 30 N, por ejemplo 30 a 35 N, como 35 a 40N, por ejemplo 40 a 45N, como 45 a 50N, por ejemplo 50 a 55, como 55 a 60N, por ejemplo 60 a 70N, como 70 a 80N.

50 **Comprimido recubierto**

55 En una realización, la formulación farmacéutica según la divulgación comprende un constituyente de matriz, tal como una matriz interna que comprende el IFA, y un recubrimiento externo. En una realización de la presente divulgación, el recubrimiento externo no comprende el ingrediente farmacéutico activo.

60 En una realización de la presente divulgación, la formulación farmacéutica es un comprimido recubierto, un minicomprimido recubierto o un microcomprimido recubierto.

65 El recubrimiento externo ayuda preferiblemente a la liberación prolongada del IFA comprendido en la matriz interna. En una realización de la presente divulgación, el revestimiento exterior es retardador de la liberación.

Cuando se hace referencia al "recubrimiento externo", esto puede aplicarse a una o más capas individuales del recubrimiento externo. En una realización de la presente divulgación, el recubrimiento externo comprende una o más capas individuales de recubrimiento.

5 En una realización de la presente divulgación, el recubrimiento externo comprende uno o más excipientes. En una realización, el recubrimiento externo comprende una dispersión de etilcelulosa (EC) de base acuosa, tal como Surelease™. En una realización, el recubrimiento externo comprende EC a base de disolvente. En una realización de la presente divulgación, el recubrimiento externo comprende una dispersión basada en polimetacrilato de base acuosa, tal como Eudragit NE30D™. En una realización de la presente divulgación, el recubrimiento externo comprende un excipiente formador de película.

10 15 En una realización de la presente divulgación, la formulación se recubre hasta que se obtiene una cierta aumento de peso. (p/p). En una realización, la formulación se recubre a un 5 % p/p de aumento de peso, como un 10 % p/p de aumento de peso, por ejemplo un 15 % p/p de aumento de peso, como un 20 % p/p de aumento de peso, por ejemplo un 25 % p/p de aumento de peso, como un 30 % p/p de aumento de peso, por ejemplo un 35 % p/p de aumento de peso, como un 40 % p/p de aumento de peso. En una realización, la formulación se recubre con un aumento de peso de 5 a 40 % p/p, como 10 a 15 % p/p, por ejemplo 15 a 20 % p/p, como 20 a 25 % p/p, por ejemplo 25 a 30 % p/p, como 30 a 35 % p/p, por ejemplo 35 a 40 % p/p.

20 25 En una realización, la presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica que comprende a. una matriz interna que comprende un ingrediente farmacéutico activo (IFA) seleccionado de entre cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-oxido-3-carboximidoilo, sus estereoisómeros y sales de adición de ácido del mismo, donde dicha matriz comprende al menos un excipiente que controla la liberación y opcionalmente uno o más excipientes adicionales, y b. opcionalmente un recubrimiento externo, donde dicha formulación proporciona una liberación prolongada de dicho ingrediente farmacéutico activo.

30 En una realización de la presente divulgación, la matriz interna comprende del 5 al 40 % p/p de cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-oxido-3-carboximidoilo, sus estereoisómeros y sales de adición de ácido del mismo, tales como 5 a 10, por ejemplo 10 a 15, tales como 15 a 20, por ejemplo 20 a 25, tales como 25 a 30, por ejemplo 30 a 35, tales como 35 al 40 % p/p.

35 En una realización de la presente divulgación, el recubrimiento externo comprende además un recubrimiento de sellado externo. El recubrimiento de sellado externo se aplica como capa más exterior.

Forma de dosificación oral - Esfera recubierta

40 La formulación farmacéutica según la divulgación en una realización comprende un constituyente de matriz, tal como una matriz interna o un sustrato de esfera, y un recubrimiento externo que comprende una o más capas individuales.

En una realización de la presente divulgación, la presente formulación es una esfera recubierta, donde dicha esfera recubierta comprende un sustrato de esfera y un recubrimiento externo que comprende una o más capas individuales.

45 50 El recubrimiento externo de la esfera recubierta en una realización de la presente divulgación comprende una o más capas individuales, como dos o más capas, como tres o más capas, como cuatro o más capas, como cinco o más capas. En una realización, el recubrimiento externo comprende de 1 a 2, por ejemplo de 2 a 3, por ejemplo de 3 a 4, de 4 a 5, por ejemplo de 5 a 6 capas.

55 60 En una realización de la presente divulgación, la matriz interna o el sustrato de esfera no comprende el ingrediente farmacéutico activo. En una realización de la presente divulgación, el recubrimiento externo comprende el ingrediente farmacéutico activo. En una realización de la presente divulgación, la capa más interna del recubrimiento externo que comprende dos o más capas que comprenden el ingrediente farmacéutico activo.

65 70 En una realización de la presente divulgación, el IFA se deposita o recubre sobre la superficie de dicha matriz interna o sustrato de esfera para proporcionar una capa de fármaco, y dicha esfera recubierta con IFA se recubre además con una o más capas adicionales.

75 80 En una realización, la formulación de la divulgación comprende (desde el interior y el exterior): 1) un sustrato de esfera (o núcleo multiparticulado), 2) una capa de fármaco que comprende el ingrediente farmacéutico activo, 3) opcionalmente una capa de sellado, 4) una capa de liberación controlada y 5) opcionalmente una capa de película. Esto se ilustra en la Figura 13.

85 90 En una realización de la presente divulgación, la esfera recubierta comprende: 1) un sustrato de esfera, 2) una capa de fármaco al 1 a 10 % p/p de aumento de peso, 3) opcionalmente una capa de sellado de 0,1 a 5 % p/p de aumento

de peso, 4) una capa de liberación controlada de 5 a 20 % p/p de aumento de peso, y 5) opcionalmente una capa de película de 1 a 10 % p/p de aumento de peso.

- 5 En una realización de la presente divulgación, la capa de fármaco se aplica de 1 a 10 % p/p de aumento de peso, como 1 a 2, por ejemplo 2 a 3, como 3 a 4, por ejemplo 4 a 5, como 5 a 6, por ejemplo 6 a 7, como 7 a 8, por ejemplo 8 a 9, como 9 a 10 % p/p de aumento de peso. En una realización, la capa de fármaco se aplica a aproximadamente 1 % p/p de aumento de peso, como 2, por ejemplo 3, como 4, por ejemplo 5, como 6, por ejemplo 7, como 8, por ejemplo 9, como aproximadamente 10 % p/p de aumento de peso.
- 10 En una realización de la presente divulgación, la capa de sellado se aplica de 0,1 a 5 % p/p de aumento de peso, como 0,1 a 0,5, por ejemplo 0,5 a 1, como 1 a 2, por ejemplo 2 a 3, como 3 a 4, por ejemplo 4 a 5 % p/p de aumento de peso. En una realización, la capa de sellado se aplica a aproximadamente 0,1 % p/p de aumento de peso, como 0,5, por ejemplo 1, como 2, por ejemplo 3, como 4, por ejemplo 5 % p/p de aumento de peso.
- 15 En una realización de la presente divulgación, la capa de liberación controlada se aplica de 5 a 20 % p/p de aumento de peso, como 5 a 6, por ejemplo 6 a 7, como 7 a 8, por ejemplo 8 a 9, como 9 a 10, por ejemplo 10 a 11, como 11 a 12, por ejemplo 12 a 13, como 13 a 14, por ejemplo 14 a 15, como 15 a 16, por ejemplo 16 a 17, como 17 a 18, por ejemplo 18 a 19, como 19 a 20 % p/p de aumento de peso. En una realización, la capa de liberación controlada se aplica a aproximadamente 5 % p/p de aumento de peso, como 6, por ejemplo 7, como 8, por ejemplo 9, como 10, por ejemplo 11, como 12, por ejemplo 13, como aproximadamente 14, por ejemplo 15, como 16, por ejemplo 17, como 18, por ejemplo 19, como alrededor del 20 % p/p de aumento de peso.
- 20 En una realización de la presente divulgación, la capa de película se aplica a 1 al 10 % p/p de aumento de peso, tal como 1 a 2, por ejemplo 2 a 3, tal como 3 a 4, por ejemplo 4 a 5, tal como 5 a 6, por ejemplo 6 a 7, como 7 a 8, por ejemplo 8 a 9, como 9 a 10 % p/p de aumento de peso. En una realización, la capa de película se aplica a aproximadamente 1 % p/p de aumento de peso, como 2, por ejemplo 3, como 4, por ejemplo 5, como 6, por ejemplo 7, como 8, por ejemplo 9, como aproximadamente 10 % p/p de aumento de peso.
- 25 En una realización de la presente divulgación, la esfera recubierta comprende: 1) un sustrato de esfera, 2) una capa de fármaco al 4 % p/p de aumento de peso, 3) una capa de sellado de 1 % p/p de aumento de peso, 4) una capa de liberación controlada de 5 a 20 % p/p de aumento de peso, y 5) una capa de película de 3 a 5 % p/p de aumento de peso.
- 30 En una realización de la presente divulgación, el sustrato de esfera comprende o consiste en azúcar, tal como una esfera de azúcar soluble, por ejemplo SugletsTM.
- 35 En una realización de la presente divulgación, el sustrato de esfera comprende o consiste en una esfera de MCC, tal como una esfera de celulosa microcrystalina insoluble, por ejemplo, VivapurTM.
- 40 En una realización de la presente divulgación, las esferas de azúcar tienen un tamaño de 1000/1180 µm.
- En una realización de la presente divulgación, las esferas de MCC tienen un tamaño de 710-1000 µm.
- 45 En una realización de la presente divulgación, la capa de fármaco comprende el IFA y un excipiente, como HPMC. La HPMC puede ser HPMC de cualquier grado según corresponda, como las que se detallan en esta invención en otra parte. En una realización, la HPMC en la capa de fármaco es Methocel E6.
- 50 En una realización de la presente divulgación, la capa de sellado y/o la capa de película es una capa de película a base de PVA, como Opadry 200 blanco.
- En una realización de la presente divulgación, la capa de liberación controlada comprende o consiste en etilcelulosa (EC) de base acuosa o no acuosa, tal como Surelease E-7-19040™. En otra realización, la capa de liberación controlada comprende o consiste en una dispersión basada en poliacrilato de base acuosa, tal como Eudragit E30D™.
- 55 En una realización de la presente divulgación, la capa de liberación controlada se aplica a una capa de 5 a 30 % p/p de aumento de peso, como 5 a 10, por ejemplo 10 a 15, como 15 a 20, por ejemplo 20 a 25, como 25 a 30 % p/p de aumento de peso. En una realización, la capa de liberación controlada se aplica a aproximadamente 5 % p/p de aumento de peso, como alrededor de 10 % p/p de aumento de peso, por ejemplo alrededor de 15 % p/p de aumento de peso, como alrededor de 20 % p/p de aumento de peso, por ejemplo alrededor de 25 % p/p de aumento de peso, como alrededor de 30 % p/p de aumento de peso.
- 60

Gránulos de liberación prolongada (gránulos de extrusión de fusión en caliente)

- 65 En una realización, la presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica que comprende – un ingrediente farmacéutico activo (IFA) seleccionado de entre cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridina-1-óxido-3-carboximidoilo, sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo, y

– un excipiente de control de la liberación,

donde dicha formulación proporciona una liberación prolongada de dicho ingrediente farmacéutico activo, donde dicha formulación está en forma de gránulos de liberación prolongada.

5 En una realización, la formulación farmacéutica de la presente divulgación son gránulos de liberación prolongada que comprenden cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo, sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo, y un excipiente que controla la liberación.

10 En una realización de la presente divulgación, dichos gránulos de liberación prolongada se producen mediante extrusión por fusión en caliente (EFC).

En una realización de la presente divulgación, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende gránulos de liberación prolongada que comprenden

15 – un ingrediente farmacéutico activo (IFA) seleccionado de entre cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridina-1-óxido-3-carboximidoílo, sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo, y
– un excipiente de control de la liberación,
donde dicha formulación se puede obtener mediante extrusión de fusión en caliente.

20 En una realización de la presente divulgación, el excipiente que controla la liberación es un excipiente de EFC (o polímero de EFC).

En una realización de la presente divulgación, los gránulos de liberación prolongada se producen mediante, o se pueden obtener mediante, extrusión de fusión en caliente que comprende las etapas de

25 a. mezclar un IFA seleccionado de entre cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo, sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo, y un excipiente de EFC;
b. calentar y extrudir dicho IFA y excipiente de EFC para proporcionar un producto extruido que comprende dicho IFA y excipiente de EFC;
c. someter dicho producto extruido a reducción de tamaño, por ejemplo, mediante molienda y, opcionalmente, fraccionamiento por tamaño, por ejemplo, mediante tamizado.

30 En una realización de la presente divulgación, se proporciona un procedimiento para producir una formulación farmacéutica que comprende gránulos de liberación prolongada de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo cloruro, sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de

35 i) proporcionar una IFA seleccionado de entre cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo, sus estereoisómeros y sus sales de adición de ácido, y un excipiente de EFC, donde dicho excipiente de EFC tiene un punto de fusión de 65 - 75 °C, tal como aproximadamente 70 °C,

40 ii) mezclar dicho IFA y excipiente de EFC,
iii) someter el IFA y excipiente de EFC a una temperatura de fusión de 65 - 75 °C, como 65 - 70 °C,
iv) extruir dicho IFA y excipiente de EFC a una presión de fusión de 0-10 bar, tal como 0-8 bar, para obtener un extruido que comprende dicho IFA y excipiente de EFC,
v) preferiblemente reductor de tamaño tal como moliendo dicho extruido que comprende el IFA y excipiente de EFC,
y
45 vi) opcionalmente fraccionamiento por tamaño tal como tamizando dicho extruido de tamaño reducido.

La tecnología de extrusión de fusión en caliente (EFC) se está volviendo más prominente en la industria farmacéutica. De particular interés es el uso de EFC para dispersar ingredientes farmacéuticos activos en una matriz a nivel molecular, formando así soluciones sólidas. La tecnología en sí puede describirse como un procedimiento donde un material se funde o ablanda a temperatura y presión elevadas y es forzado a través de un orificio mediante tornillos. El comportamiento termoplástico apropiado es un requisito previo de cualquier polímero que se utilice en la extrusión de fusión en caliente. El número de tales polímeros aprobados para uso farmacéutico está limitado hasta la fecha.

50 Los polímeros para EFC deben exhibir características termoplásticas apropiadas para permitir el procedimiento EFC, y deben ser térmicamente estables a temperaturas de extrusión. Los componentes poliméricos usados en el procedimiento de extrusión pueden funcionar como excipientes que controlan la liberación del fármaco. En los sistemas de administración de fármacos extruidos, el polímero sirve como matriz. Los polímeros con una alta capacidad de solubilización son particularmente adecuados porque pueden disolver grandes cantidades de fármacos.

60 En una realización, el excipiente de EFC de la presente divulgación se selecciona de entre el grupo que consiste en un excipiente lipídico por fusión en caliente, un excipiente lipídico, una matriz lipídica para liberación prolongada y un agente de recubrimiento por fusión en caliente para formulaciones de fármacos de liberación prolongada.

65 En una realización de la presente divulgación, el excipiente de EFC es behenato de glicerol o dibehenato de glicerol. En una realización, el excipiente de EFC es una mezcla de diferentes ésteres de ácido behénico con glicerol. En una realización, el excipiente de EFC es Compritol®888 ATO. Compritol®888 y behenato de glicerol tiene un punto de

fusión de aproximadamente 70 °C.

Una temperatura de extrusión convencional suele ser de 100-200 °C. Sin embargo, el IFA de la presente divulgación, arimoclamol, no es estable a estas temperaturas. Por tanto, el excipiente de EFC de la presente divulgación tiene preferiblemente un punto de fusión que permite la EFC mientras se mantiene la estabilidad del arimoclamol.

En una realización, el excipiente de EFC de la presente divulgación tiene un punto de fusión de aproximadamente 70°C. En una realización, el excipiente de EFC de la presente divulgación tiene un punto de fusión de aproximadamente 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74 o 75°C. En una realización, el excipiente de EFC de la presente divulgación tiene un punto de fusión de 50-55 °C, tal como 55-60 °C, tal como 60-65 °C, tal como 65-70 °C, tal como 70-75 °C. En una realización, el excipiente de EFC de la presente divulgación tiene un punto de fusión de menos de 80 °C, tal como menos de 75 °C, tal como igual o menor de 70 °C.

En una realización de la presente divulgación, la temperatura de extrusión o temperatura de fusión del procedimiento de extrusión de fusión en caliente es aproximadamente 50-55 °C, como 55-60 °C, como 60-65 °C, como 65-70 °C, como 70-75 °C. En una realización de la presente divulgación, la temperatura de extrusión es 60-61 °C, tal como 61-62 °C, tal como 62-63 °C, tal como 63-64 °C, tal como 64-65 °C, tal como 65-66 °C, como 66-67 °C, como 67-68 °C, como 68-69 °C, como 69-70 °C, como 70-71 °C. En una realización de la presente divulgación, la temperatura de extrusión es 67-69 °C. En una realización de la presente divulgación, la temperatura de extrusión es menor de 80 °C, tal como menor de 75 °C, tal como igual o menor que 70 °C.

El procedimiento de extrusión por fusión en caliente emplea presión. En una realización de la presente divulgación, la presión de extrusión o presión de fusión es de 0 a 10 bar. En una realización de la presente divulgación, la presión de extrusión es 0-1 bar, como 1-2 bar, como 2-3 bar, como 3-4 bar, como 4-5 bar, como 5-6 bar, como 6 - 7 bares, como 7 - 8 bares, como 8 - 9 bares, como 9 - 10 bares.

En una realización de la presente divulgación, el par del instrumento es 5-20 %, como 5-6 %, 6-7 %, 7-8 %, 8-9 %, 9-10 %, 10-11 %, 11-12 %, 12-13 %, 13-14 %, 14-15 %, 15-16 %, 16-17 %, 17-18 %, 18-19 %, como 19-20 %.

Las cadenas o los productos extruidos producidos mediante extrusión por fusión en caliente se pueden moler. En una realización, el extruido por fusión en caliente que comprende IFA y excipiente de EFC se somete a una etapa adicional de reducción de tamaño tal como mediante molienda. En una realización de la presente divulgación, el extruido por fusión en caliente se enfriá, o se deja enfriar, tal como a temperatura ambiente, antes de la reducción de tamaño.

En una realización de la presente divulgación, el producto extruido por fusión en caliente triturado o reducido de tamaño que comprende el IFA y excipiente de EFC se somete a una etapa adicional de fraccionamiento por tamaño tal como por tamizado. De esta forma se pueden separar polvos de diferentes tamaños de partículas.

Las etapas de reducción de tamaño, tales como molienda y, opcionalmente, fraccionamiento de tamaño mediante tamizado, dan como resultado gránulos de liberación prolongada (o microgránulos).

Las fracciones de tamiz se pueden recolectar individualmente para obtener fracciones de tamiz con tamaños de partícula específicos. "Tamaño de partícula", como se usa en esta invención, también puede referirse a "tamaño medio de partícula".

En una realización de la presente divulgación, el tamaño de partícula de los gránulos de liberación prolongada es 500 - 710 µM, 710 - 1000 µM o más de 1000 µM.

En una realización de la presente divulgación, el tamaño de partícula de los gránulos de liberación prolongada es 500 - 750 µM, como 750 - 1000 µM, como más de 1000 µM, como 1000 - 1250 µM, como 1250 - 1500 µM, como 1500-1750 µM, como 1750-2000 µM, como 2000-2500 µM, como 2500-3000 µM.

En una realización de la presente divulgación, los gránulos de liberación prolongada consisten en el IFA y el excipiente de EFC. En una realización, los gránulos de liberación prolongada consisten en un 33 % en peso de IFA y un 67 % en peso de excipiente de EFC. En una realización de la presente divulgación, los gránulos de liberación prolongada consisten en 50 % en peso de IFA y 50 % en peso de excipiente de EFC. En una realización, los gránulos de liberación prolongada consisten en un 67 % en peso de IFA y un 33 % en peso de excipiente de EFC.

Los gránulos de liberación prolongada admiten un alto contenido de fármaco. En una realización de la presente divulgación, los gránulos de liberación prolongada comprenden aprox. 33, 50 o 66 % en peso de IFA tal como arimoclamol. En una realización de la presente divulgación, los gránulos de liberación prolongada comprenden 15-75 % en peso de IFA, tal como 15-20, 20-25, 25-30, 30-35, 35-40, 40-45, 45-50, 50-55, 55-60, 60-65 o 65-70, 70-75 % en peso de IFA tal como arimoclamol. En una realización particular de la presente divulgación, los gránulos de liberación prolongada comprenden de 25 a 75 % en peso de IFA, tal como de 30 a 65 % en peso de IFA, tal como de 25 a 50 % en peso de IFA, tal como de 30 a 50 % en peso de IFA.

En una realización de la presente divulgación, los gránulos de liberación prolongada comprenden 20-60 % en peso de IFA, tal como 25-50 % en peso de IFA, y tienen un tamaño de partícula de más de 710 µM, tal como más de 1000 µM.

5 En una realización de la presente divulgación, los gránulos de liberación prolongada comprenden 33 % en peso de IFA, tal como 25-40 % en peso de IFA, y tienen un tamaño de partícula de más de 1000 µM. En una realización de la presente divulgación, los gránulos de liberación prolongada comprenden aproximadamente 33 % en peso de IFA, tal como 25-40 % en peso de IFA, y tienen un tamaño de partícula de 710 µM - 1000 µM. En una realización de la presente divulgación, los gránulos de liberación prolongada comprenden aproximadamente 33 % en peso de IFA, tal como 25-40 % en peso de IFA, y tienen un tamaño de partícula de 500 µM - 710 µM.

10 En una realización de la presente divulgación, los gránulos de liberación prolongada comprenden aproximadamente 50 % en peso de IFA, tal como 40-55 ó 40-60 % en peso de IFA, y tienen un tamaño de partícula de más de 1000 µM. En una realización de la presente divulgación, los gránulos de liberación prolongada comprenden aproximadamente 50 % en peso de IFA, tal como 40-55 ó 40-60 % en peso de IFA, y tienen un tamaño de partícula de 710 µM - 1000 µM. En una realización de la presente divulgación, los gránulos de liberación prolongada comprenden aproximadamente 50 % en peso de IFA, tal como 40-55 ó 40-60 % en peso de IFA, y tienen un tamaño de partícula de 500 µM - 710 µM.

15 En una realización de la presente divulgación, los gránulos de liberación prolongada comprenden aproximadamente 66 % en peso de IFA, tal como 55-70 % en peso de IFA, y tienen un tamaño de partícula de más de 1000 µM.

20 En una realización, los gránulos de liberación prolongada de la presente divulgación están contenidos dentro de una cápsula, para proporcionar una forma de dosificación oral de conjuntos múltiples, tal como una cápsula que comprende gránulos de liberación prolongada según la divulgación. En una realización de la presente divulgación, la cápsula comprende o consiste en gelatina. En una realización de la presente divulgación, la cápsula es una cápsula de cáscara dura, tal como gelatina de cápsula dura. En una realización adicional de la presente divulgación, la cápsula comprende además un recubrimiento externo.

25 En una realización, los gránulos de liberación prolongada de la presente divulgación están contenidos dentro de una bolsa o bolsita.

30 Los gránulos de liberación prolongada se pueden mezclar fácilmente en líquidos o en alimentos para ingestión oral o por sonda de alimentación.

35 En una realización, los gránulos de liberación prolongada de la presente divulgación se comprimen para formar un comprimido, minicomprimido o microcomprimido.

Ingrediente farmacéutico activo

40 El ingrediente farmacéutico activo (IFA) comprendido en la presente formulación es seleccionado de entre cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo (arimoclamol), sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo. El arimoclamol se describe adicionalmente, p. ej., en WO 00/50403.

45 Es un aspecto de la divulgación proporcionar una formulación que comprende cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo (arimoclamol), su enantiómero ópticamente activo (+) o (-), una mezcla de los enantiómeros en cualquier proporción y el compuesto racémico, además, las sales de adición de ácido formadas a partir de cualquiera de los compuestos anteriores con ácidos minerales u orgánicos que constituyen objetos de la presente divulgación. Todas las posibles formas de isómeros geométricos del cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo pertenecen al alcance de la divulgación. El término "los estereoisómeros de cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo" se refiere a todos los posibles isómeros ópticos y geométricos del compuesto.

50 Si se desea, el cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo o uno de sus enantiómeros ópticamente activos se puede transformar en una sal de adición de ácido con un ácido mineral u orgánico, mediante procedimientos conocidos.

55 En una realización de la presente divulgación, el ingrediente farmacéutico activo es el racemato de cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo.

60 En una realización de la presente divulgación, el ingrediente farmacéutico activo es un estereoisómero ópticamente activo de cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo.

65 En una realización de la presente divulgación, el ingrediente farmacéutico activo es un enantiómero de cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo.

En una realización de la presente divulgación, el ingrediente farmacéutico activo se selecciona de entre el grupo que

consiste en cloruro de cloruro de (+)-R-N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo y cloruro de (-)-(S)-N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo.

En una realización de la presente divulgación, el ingrediente farmacéutico activo es una sal de adición de ácido del cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo.

En una realización de la presente divulgación, el ingrediente farmacéutico activo se selecciona de entre el grupo que consiste en cloruro de (+)-R-N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo y cloruro de (-)-(S)-N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo.

En una realización de la presente divulgación, el ingrediente farmacéutico activo se selecciona de entre el grupo que consiste en citrato del cloruro de (+)-R-N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo; citrato del cloruro de (-)-S-N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo; maleato del cloruro de (+)-R-N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo; y maleato del cloruro de (-)-S-N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo.

Administración y posología

Según la presente divulgación, el ingrediente farmacéuticamente activo (IFA) se administra a individuos que necesitan tratamiento en dosis farmacéuticamente efectivas. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un IFA según la presente divulgación es una cantidad suficiente para curar, impedir, reducir el riesgo de, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad o trastorno determinados y sus complicaciones. La cantidad que es efectiva para un fin terapéutico particular dependerá de la gravedad y el tipo de trastorno, así como del peso y estado general del sujeto.

La formulación farmacéutica según la presente divulgación se administra en una realización de 1 a 3 veces al día, tal como una vez al día, tal como dos veces al día, por ejemplo 3 veces al día. Preferiblemente, la formulación farmacéutica se administra una vez al día o dos veces al día.

La administración en una realización de la presente divulgación se produce durante un tiempo limitado, como 1 o 2 días a 7 días, por ejemplo, 7 días a 14 días, como 14 días a un mes, por ejemplo, de un mes a varios meses (2 , 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses); o la administración es crónica en una realización, el tratamiento puede ser crónico desde el inicio del diagnóstico, tal como a lo largo de la vida del individuo o mientras el individuo se beneficie de la administración, es decir, cuando la enfermedad está presente o mientras tiene un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad.

La administración de la formulación farmacéutica según la presente divulgación en una realización es administrada a un individuo en varios puntos de tiempo del tratamiento. El tratamiento se puede hacer en un período continuo, o en intervalos con períodos intermedios en los cuales la administración es detenida, disminuida o alterada. Dichos períodos de tratamiento o períodos sin tratamiento pueden variar en longitud, y pueden ser en una realización de 1 día a 60 días, tal como de 1 a 3 días, de 3 a 6 días, de 6 a 8 días, de 8 a 14 días, de 14 a 21 días, de 21 a 30 días, de 30 a 42 días, de 42 a 49 días o de 49 a 60 días. La composición farmacéutica según la presente divulgación en una realización comprende el IFA en una cantidad de 0,1 a 100 mg por dosis; tal como aproximadamente 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 50 o 100 mg de IFA por dosis. La dosificación puede referirse a forma de dosificación, comprimido o cápsula.

En una realización adicional de la presente divulgación, el IFA está presente en la formulación en una cantidad de 0,1 a 0,5 mg por dosis, tal como 0,5 a 1 mg, por ejemplo 1 a 2 mg, tal como 2 a 3 mg, por ejemplo 3 a 4 mg, como 4 a 5 mg, por ejemplo, 5 a 7,5 mg, como 7,5 a 10 mg, por ejemplo, 10 a 15 mg, como 15 a 20 mg, por ejemplo, 20 a 30 mg, como 30 a 40 mg, por ejemplo, de 40 a 50 mg, como de 50 a 60 mg por dosis, por ejemplo, de 60 a 70 mg, como de 70 a 80 mg, por ejemplo, de 80 a 90 mg, como de 90 a 100 mg de IFA por dosis .

En una realización particular de la presente divulgación, la cantidad de IFA por dosis es aproximadamente 10 mg, tal como aproximadamente 15 mg, tal como aproximadamente 20 mg por dosis.

En una realización adicional de la presente divulgación, el IFA está presente en una forma de dosificación o conjunto de formulación, como comprimidos y esferas individuales, o una colección de comprimidos o esferas, o una composición de gránulos de EFC, en una cantidad total de 5-1000 mg por dosis, como 5-10, 10-25, 25-50, 50-75, 75-100, 100-150, 150-200, 200-250, 250-300, 300-400, 400-500, 500-600, 600-700, 700-800, 800-900, 900-1000 mg IFA por dosis.

La dosis diana para el IFA está en una realización de la presente divulgación dentro de un intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal, tal como de 0,1 a 0,5 mg/kg, por ejemplo de 0,5 a 1,0 mg/kg, tal como de 1 a 2 mg/kg, por ejemplo 2 a 5 mg/kg, tal como 5 a 10 mg/kg, por ejemplo 10 a 15 mg/kg, tal como 15 a 20 mg/kg, por ejemplo 20 a 30 mg/kg, tal como 30 a 40 mg/kg, por ejemplo 40 a 50 mg/kg, tal como 50 a 75 mg/kg, por ejemplo 75 a 100 mg/kg de peso corporal.

En una realización particular de la presente divulgación, el intervalo de dosis es aproximadamente de 15 a 50 mg, y la dosis diana es aproximadamente 1 mg/kg.

5 **Población diana**

La administración de la formulación farmacéutica según la presente divulgación puede ser administrada a cualquier individuo que necesite de tratamiento. Un individuo que necesita tratamiento es cualquier individuo que se beneficiará o es probable que se beneficie del tratamiento con el ingrediente farmacéutico activo según la presente divulgación.

10 También es un aspecto de la presente divulgación proporcionar una formulación farmacéutica que comprende un ingrediente farmacéutico activo seleccionado de entre cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-oxido-3-carboximidoilo, sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo, donde dicha formulación proporciona una liberación prolongada de dicho ingrediente farmacéutico activo, para la administración a un individuo seleccionado de entre el grupo que consiste en pacientes pediátricos; pacientes que presentan aumento de la creatinina sérica; y pacientes en tratamiento con un ingrediente farmacéutico activo diferente del ingrediente farmacéutico activo según la presente divulgación.

20 En una realización de la presente divulgación, un paciente pediátrico comprende bebés, niños y adolescentes que van desde el nacimiento hasta los 18 años de edad. En una realización, un paciente pediátrico tiene 0 a 1 año, como 1 a 2, por ejemplo 2 a 3, como 3 a 4, por ejemplo 4 a 5, como 5 a 6, por ejemplo 6 a 7, como 7 a 8, por ejemplo 8 a 9, como 9 a 10, por ejemplo 9 a 10, como 10 a 11, por ejemplo 11 a 12, como 12 a 13, por ejemplo 13 a 14, como 14 a 15, por ejemplo 15 a 16, como 16 a 17, por ejemplo 17 a 18 años. En una realización particular, un paciente pediátrico según la presente divulgación tiene entre 5 y 15 años de edad.

25 En una realización, un paciente que presenta un aumento de la creatinina sérica según la presente divulgación es un paciente que tiene niveles basales aumentados de creatinina sérica, como niveles aumentados en comparación con los niveles que estarían presentes en el suero en el mismo paciente si el paciente no padeciese la afección que hace que aumenten los niveles de creatinina. Por lo tanto, un aumento del nivel de creatinina en un paciente puede corresponder a una concentración sérica de creatinina que en otro individuo se considera "normal", "no aumentada" o el nivel basal de ese individuo.

30 El aumento de la creatinina sérica puede ser un marcador de enfermedad ya que sus niveles se correlacionan con frecuencia con estados patológicos. Por tanto, un paciente que tenga una o más afecciones médicas antes de recibir el tratamiento con la formulación farmacéutica de la presente divulgación para una afección adicional dada podría beneficiarse de la presente divulgación.

35 En una realización de la presente divulgación, un paciente que presenta un aumento de la creatinina sérica es un paciente con enfermedad renal (nefropatía) que incluye nefropatía no inflamatoria (nefrosis) y nefropatía inflamatoria (nefritis); y/o un paciente con función renal disminuida; incluyendo las etapas de insuficiencia renal, falla renal y uremia.

40 En una realización de la presente divulgación, un paciente con enfermedad renal es un paciente que tiene una afección seleccionada de entre el grupo que consiste en nefropatía IgA (que incluye el depósito de los anticuerpos IgA en el glomérulo), glomeruloesclerosis focal y segmentaria, nefritis tubulointersticial crónica inducida por fármacos y toxinas (por ejemplo, analgésicos, agentes de quimioterapia), deficiencia de xantina oxidasa, enfermedad renal poliquística, daño renal agudo (DRA), enfermedad renal crónica (ERC), glomerulonefritis, estenosis de la arteria renal, nefropatía isquémica, síndrome urémico hemolítico, vasculitis, enfermedad renal obstructiva (cálculos renales y enfermedad de la próstata), exposición prolongada al plomo o sus sales; nefropatía causada por afecciones crónicas que incluyen lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus e hipertensión, que conducen a nefritis lúpica, nefropatía diabética y nefropatía hipertensiva, respectivamente; y enfermedad renal crónica de origen desconocido (ERCd) como la nefropatía mesoamericana (MeN; también conocida como 'creatinina').

45 En una realización de la presente divulgación, un paciente que presenta un aumento de la creatinina sérica es un paciente con diabetes mellitus, que incluye diabetes mellitus tipo I y diabetes mellitus tipo II.

50 En una realización, un paciente que presenta un aumento de creatinina sérica según la presente divulgación es un paciente con hipertensión, tal como un paciente hipertenso que tiene una presión arterial igual o superior a 140/90 mmHg.

55 En una realización de la presente divulgación, un paciente en tratamiento con un ingrediente farmacéutico activo diferente del ingrediente farmacéutico activo según la presente divulgación es un paciente que recibe uno o más ingredientes farmacéuticos activos adicionales para el tratamiento o manejo de una condición dada. Dicha condición dada puede ser una condición que sea diferente de la condición donde la formulación farmacéutica de la presente divulgación es eficaz.

60 En una realización de la presente divulgación, los al menos dos o más ingredientes farmacéuticos activos que un

paciente en tratamiento con un ingrediente farmacéutico activo diferente del ingrediente farmacéutico activo según la presente divulgación comprende i) cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-oxido-3-carboximidoilo, sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo, y ii) un compuesto que interactúa con cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-oxido-3-carboximidoilo, sus estereoisómeros y sus sales de adición de ácido del mismo O un compuesto que aumenta la creatinina sérica.

En una realización, la formulación farmacéutica de la presente divulgación evita o reduce el aumento de creatinina sérica inducido por arimoclomol y, por tanto, reduce el riesgo de contraindicaciones en pacientes que reciben medicamentos adicionales.

Uso médico

Un aspecto es proporcionar una formulación farmacéutica según la presente divulgación para uso como un medicamento.

Es un aspecto de la presente divulgación proporcionar una formulación farmacéutica según la presente divulgación para su uso en un procedimiento de tratamiento de pacientes pediátricos, pacientes que presentan un aumento de la creatinina sérica; y pacientes en tratamiento con un ingrediente farmacéutico activo diferente del ingrediente farmacéutico activo según la presente divulgación.

Es un aspecto de la presente divulgación proporcionar una formulación farmacéutica según la presente divulgación para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad pediátrica.

Es un aspecto de la presente divulgación proporcionar una formulación farmacéutica según la presente divulgación para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad por almacenamiento lisosómico (EAL).

Es un aspecto de la presente divulgación proporcionar una formulación farmacéutica según la presente divulgación para su uso en un medicamento de tratamiento de una enfermedad por almacenamiento lisosómico (EAL).

Es un aspecto de la presente divulgación proporcionar un procedimiento para tratar una enfermedad por almacenamiento lisosómico (EAL) que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una formulación farmacéutica según la presente divulgación.

Las enfermedades por almacenamiento lisosómico son un grupo de aproximadamente 40 trastornos metabólicos hereditarios raros que resultan de defectos en la función lisosómica como consecuencia de la deficiencia de una sola enzima necesaria para el metabolismo de lípidos, glicoproteínas o mucopolisacáridos. Aunque cada trastorno es el resultado de diferentes mutaciones genéticas que se traducen en una deficiencia en la actividad enzimática, todos comparten una característica bioquímica común: todos los trastornos lisosomales se originan por una acumulación anormal de sustancias dentro del lisosoma.

Es un aspecto de la presente divulgación proporcionar una formulación farmacéutica según la presente divulgación para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad por almacenamiento lisosómico seleccionada de entre el grupo que consiste en trastornos por almacenamiento de lípidos (o lipodosis) que incluyen esfingolipidosis, gangliosidosis y leucodistrofias; mucopolisacardosis, trastornos por almacenamiento de glucoproteínas (o glucoproteinosis) y mucolipidosis.

En una realización de la presente divulgación, el trastorno por almacenamiento lisosómico se selecciona de entre el grupo que consiste en enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Farber, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Fabry, enfermedad de Gaucher, sialidosis (mucolipidosis tipo I), leucodistrofia metacromática (infantil tardía, juvenil, y formas adultas) y deficiencia de saposina.

En una realización de la presente divulgación, la enfermedad de Niemann-Pick se selecciona de entre el grupo que consiste en la enfermedad de Niemann-Pick tipo A, la enfermedad de Niemann-Pick tipo B, la enfermedad de Niemann-Pick tipo C y la enfermedad de Niemann-Pick tipo D.

En una realización de la presente divulgación, la enfermedad de Gaucher se selecciona de entre el grupo que consiste en la enfermedad de Gaucher tipo I (tipo no neuropático), tipo II (enfermedad de Gaucher neuropática infantil aguda) y tipo III (forma neuropática crónica).

Es un aspecto de la presente divulgación proporcionar una formulación farmacéutica según la presente divulgación para su uso en un procedimiento de tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Ejemplos

Ejemplo 1: Estudios de interacción in vitro de arimoclomol con los transportadores de captación de OATP1 B1, OATP1 B3, OCT2, OAT1 y OAT3 humanos

El propósito de este estudio fue proporcionar datos sobre la interacción del arimoclamol con los transportadores SLC (captación) humanos: OATP1B1 (OATP2, OATP-C), OATP1B3 (OATP8), OAT1, OAT3 y OCT2 (Tabla 1).

5

Tabla 1. Artículo de prueba (AP) y ensayos de transportador

| Artículo de prueba | Transportador | Ensayo | Concentraciones aplicadas (μM) |
|---------------------------|----------------------|--|---|
| Arimoclamol | OATP1B1 | Ensayo de inhibición del transportador de captación | 0,3, 1, 3, 10, 30, 100, 300 |
| | OATP1 B3 | | |
| | OAT1 | Inhibición del transportador de captación y ensayo de sustrato | 0,3, 1, 3, 10, 30, 100, 300 (inhibición); 1 y 10 (sustrato) |
| | OAT3 | | |
| | OCT2 | | |

Resumen de los resultados

El arimoclamol fue soluble hasta 300 μ M en el tampón de ensayo usado para los ensayos.

10

Ensayos de inhibición del transportador de captación

Arimoclamol inhibió la acumulación de sustrato de la sonda mediada por OCT2 a las concentraciones aplicadas (de una manera dependiente de la dosis) con una inhibición máxima de 98,36 (Figura 5). La IC_{50} calculada fue 9,72 μ M.

15

El arimoclamol no influyó en la acumulación de sustrato de sonda mediada por OATP1B1, OATP1 B3, OAT1 y OAT3 a las concentraciones aplicadas (Figura 1, Figura 2, Figura 3 y Figura 4).

Ensayos de sustrato de transportador de captación

20

Ninguna acumulación de veces significativa de arimoclamol (las acumulaciones de veces fueron < 2) en las células se observó a las concentraciones aplicadas (1 y 10 μ M) y puntos de tiempo (2 y 20 min) en los experimentos de viabilidad del sustrato OAT1 (Figura 6), OAT3 (Figura 7) y OCT2 (Figura 8). Las acumulaciones más altas de arimoclamol fueron 0,77 para OAT1 (1 μ M y 2 min), 0,86 para OAT3 (1 μ M, después de 2 y 20 min) y 1,28 para OCT2 (1 μ M y 20 min; Tabla 6). Los experimentos de control positivo confirmaron la función del transportador en las células aplicadas.

25

Tabla 2. Resumen de los resultados obtenidos

| Transportador | IC_{50} (μM) | Inhibición máxima (% de control) | Sustrato |
|----------------------|---|---|-----------------|
| OATP1B1 UP | NA | NIO | NP |
| OATP1B3 UP | NA | NIO | NP |
| OAT1 UP | NA | NIO | NIO |
| OAT3 UP | NA | NIO | NIO |
| OCT2 UP | 9,72 | 98,36 | NIO |

NA: No Aplicable

NIO: Ninguna Interacción Observada

NP: No probado

Según los datos, el arimoclamol es un inhibidor del transportador OCT2

30

Según los datos, el arimoclamol no es un inhibidor de los transportadores OATP1B1, OATP1B3, OAT1 y OAT3.

Según los datos, el arimoclamol no es un sustrato de los transportadores OATP1 B1, OATP1 B3, OAT1, OAT3 y OCT2.

35

Materiales y procedimientos

Artículos de prueba, soluciones madre, productos químicos e instrumentos

40

Artículo de prueba arimoclamol 313.7799 g/mol se almacenó a TA. La solubilidad es 14 g/100 mL a 25 °C (agua) y 0,4 g/100 mL a 25 °C (metanol). Se prepararon soluciones madre (1, 10 y 30 mM) en agua. Se prepararon diluciones en serie (7 etapas, especiales) en DMSO y se utilizaron como soluciones de prueba en los diferentes ensayos (dilución de 100 veces en los ensayos de captación). El factor de dilución en los experimentos con sustrato fue 1000 veces

mayor. La concentración de disolvente en el tampón de ensayo no superó el 1,1 %. (v/v) en el resto de ensayos.

Los instrumentos utilizados para la detección incluyen un UHPLC Thermo Scientific Dionex UltiMate 3000 series (Thermo Scientific, San José, CA) con un MS de triple cuadrupolo Thermo Scientific TSQ Quantum Access Max; un contador de centelleo líquido MicroBeta2 (Perkin Elmer, Waltham MA) y un lector de microplacas multifuncional BMG Labtech FluoStar Omega (BMG Labtech, Offenburg, Alemania).

Evaluación de la solubilidad cinética en los tampones de ensayo

La solubilidad acuosa del AP se determinó mediante mediciones espectrofotométricas en combinación con la evaluación de microscopía óptica (aumento de 5 y 10 aumentos). Los compuestos incoloros no absorben la luz en el intervalo visible (400-700 nm), por lo tanto, cuando las soluciones de AP se miden con un espectrofotómetro, los valores de absorbancia corregida de fondo más altos que los valores de absorbancia en blanco en este intervalo de longitud de onda indican la presencia de dispersión de luz, posiblemente causada por partículas precipitadas. El período de tiempo de la evaluación de la solubilidad cubrió el tiempo de incubación del experimento in vitro correspondiente.

Procedimiento experimental para pruebas de solubilidad.

Se preparó en agua una solución madre y una serie de diluciones (5 etapas, series de diluciones 2 veces) de AP. Las soluciones madre se mezclaron con los tampones de ensayo apropiados en una placa de 96 pocillos y se incubaron durante 10 minutos a 37°C antes de evaluar las soluciones a 500 nm. Los valores de absorbancia medidos para las soluciones tampón suelen estar entre 0,010 y 0,030. Por lo tanto, para que se considere soluble a una concentración determinada, la absorbancia corregida de fondo de la solución de AP debe ser inferior a 0,030 unidades de absorbancia ($\Delta A = A_{solución} - A_{blanco} < 0,030$). Se determinó el valor de absorbancia con corrección de fondo para cada solución.

Inhibición del transportador de captación y ensayos de sustrato

Los experimentos de captación se realizaron utilizando células CHO, MDCKII o HEK293 que expresan de forma estable los respectivos transportadores de captación. Los parámetros de los ensayos del transportador de captación se presentan en la Tabla 3. Las líneas de células de control, el cultivo celular y la información de las placas se resumen en la Tabla 4.

Tabla 3. Parámetros de los ensayos de transportadores de captación

| Transportador | Aplicación del protocolo de ensayo | Tiempo de incubación (min) | Sustrato de la sonda | Inhibidor de referencia |
|-----------------|------------------------------------|----------------------------|----------------------|-------------------------|
| humano OATP1 B1 | UPT-HEK293-OATP1B1-E217βG | 3 | E217βG (0,058 μM) | Rifampicin (50 μM) |
| humano OATP1 B3 | UPT-CHO-OATP1 Fluo3 | 10 | Fluo-3 (10 μM) | Fluvastatin (30 μM) |
| OAT1 humano | UPT-CHO-OAT1-Tenofovir | 10 | Tenofovir (5 μM) | Probenecid (200 μM) |
| OAT3 humano | UPT-MDCKII-OAT3-E3S | 3 | E3S (1 μM) | Probenecid (200 μM) |
| OCT2 humano | UPT-CHO-OCT2-Metf | 10 | Metformin (10 μM) | Verapamil (100 μM) |

Tabla 4. Parámetros de las líneas celulares de control, cultivo celular y placas para ensayos de transportadores de captación

| Transportador | Línea celular de control | Número de celda / pocillo* | Medio de cultivo | Tratamiento especial | Incubación antes del ensayo. | Tampón |
|-----------------|-------------------------------------|----------------------------|----------------------|-----------------------------------|------------------------------|-------------|
| humano OATP1 B1 | HEK293 FT con transfección simulada | 1x105 | DMEM 4.5 g/L glucosa | Placa recubierta de poli-D-lisina | 24 h | HK (pH 7,4) |
| humano OATP1 B3 | Parental CHO-K1 | 1x105 | DMEM-F12 | Inducción de butirato de Na+ 5 mM | 24 h | HK (pH 7,4) |
| OAT1 humano | Parental CHO-K1 | 1x105 | DMEM-F12 | - | 24 h | HK (pH 7,4) |

| Transportador | Línea celular de control | Número de celda / pocillo* | Medio cultivo | Tratamiento especial | Incubación antes del ensayo. | Tampón |
|---------------|--------------------------|----------------------------|----------------------|---|------------------------------|-------------|
| OAT3 humano | Parental MDCKII | 1x105 | DMEM 4,5 g/L glucosa | 20 min, incubación con ácido glutárico 5 mM | 24 h | HK (pH 7,4) |
| OCT2 humano | Parental CHO-K1 | 1x105 | DMEM-F12 | - | 24 h | HK (pH 7,4) |

*Densidades celulares se refieren al formato de placa de 96 pocillos. En el caso de placas de 24 pocillos, el número de células en placa fue de 2x105 para todos los transportadores.

Procedimiento experimental para experimentos de inhibición del transportador de captación

Las células se cultivaron a 37 ± 1 °C en una atmósfera de 95:5 aire:CO₂ y se sembraron en placas de cultivo tisular estándar de 96 pocillos con el número de células descrito en la tabla 4.: 5

Antes del experimento, se retiró el medio y las células se lavaron dos veces con 100 µl de tampón HK a pH 7,4 (preparado a partir de Sigma Chemical, Sigma-Aldrich, St Louis, MO). Los experimentos de captación se llevaron a cabo a 37 ± 1 °C en 50 µl de tampón HK (pH 7,4) que contenía el sustrato de la sonda y el AP o vehículo de control (agua). 10

Después del experimento, las células se lavaron dos veces con hielo, 100 µl de tampón HK y se lisaron con 50 µl de NaOH 0,1 M (CaCl₂ 1 mM en 5 % SDS en el caso de OATP1 B3). El transporte de fluo-3 (OATP1B3) se determinó midiendo la fluorescencia usando 485 nm y 520 nm como longitudes de onda de excitación y emisión, respectivamente. 15

El transporte del sustrato de la sonda radiomarcada se determinó midiendo una alícuota (35 µl) de cada pocillo para el conteo de centelleo líquido.

La captación del sustrato de la sonda en las células de control proporcionó valores de actividad de fondo para todos los puntos de datos. La incubación sin AP o inhibidor de referencia (solo disolvente) proporcionó valores de actividad del 100 %. Un inhibidor de referencia sirvió como control positivo para la inhibición. 20

Procedimiento experimental para experimentos con sustrato transportador de captación

Las células se cultivaron a 37 ± 1 °C en una atmósfera de 95:5 aire:CO₂ conforme descrito en la Tabla 4 y se sembraron en placas de cultivo tisular estándar de 24 pocillos a 2 x 105 células/pocillo . La captación de AP se determinó utilizando células que sobreexpresan el transportador de captación respectivo y las células de control, en dos puntos de tiempo de incubación (2 y 20 min) y en dos concentraciones (1 y 10 µM) de AP para determinar si el AP había sido o no llevado activamente a las células. Para confirmar la interacción, se determinó la captación específica del transportador del AP en presencia de un inhibidor conocido del transportador respectivo. 25

Antes del experimento, se eliminó el medio y las células se lavaron dos veces con 300 µl de tampón HK (pH 7,4) (preparado a partir de productos químicos Sigma). La captación celular de AP en las células se midió añadiendo 300 µl de tampón HK que contenía AP e incubándolos a 37 ± 1 °C. Las reacciones se apagaron eliminando el tampón HK que contenía el AP y las células se lavaron dos veces con 300 µl de tampón HK. Las células se lisaron añadiendo 300 µl de MeOH:H₂O (2:1) y se incubaron durante 20 minutos a 4 ± 1 °C. La cantidad de AP en el lisado celular se determinó mediante LC-MS/MS. La cantidad de proteína en cada pocillo se cuantificó utilizando el kit BCA para la determinación de proteínas (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, EE. UU.). La captación del sustrato de la sonda en las células de control proporcionó valores de actividad de fondo para todos los puntos de datos. La incubación sin inhibidor de referencia (solo disolvente) proporcionó valores de actividad del 100 %. Un inhibidor de referencia sirvió como control positivo para la inhibición. 30
35
40

Cálculo de actividades relativas

La cantidad de sustrato de sonda translocado se determinó para cada pocillo en cpm o RFU. Las actividades relativas se calcularon a partir de la ecuación: 45

$$\text{Actividad \%} = \frac{A - B}{C - D} \times 100$$

A: cantidad de sustrato translocado en presencia de AP en células transfectadas

B: cantidad de sustrato translocado en presencia de AP en células de control

C: cantidad de sustrato translocado en presencia de solvente en células transfectadas

D: cantidad de sustrato translocado en presencia de solvente en células de control

Cálculo de los valores de acumulación de aumento

El valor de acumulación de aumento se definió como la proporción de captación de AP o sustrato de sonda en células transfectadas y de control:

$$\text{Acumulación de veces} = \frac{UPT_{TRP}}{UPT_{CTL}}$$

- 5 UPT_{TRP}: cantidad acumulada de AP o sustrato de sonda en células transfectadas normalizadas por contenido de proteína [pmol/mg proteína]
 UPT_{CTL}: cantidad acumulada de AP o sustrato de sonda en células de control normalizada por el contenido de proteína [pmol/mg proteína]
- 10 Si la acumulación de aumento es > 2 y puede ser inhibido por un inhibidor conocido del transportador, el AP puede considerarse un sustrato del transportador respectivo.

Procesamiento de datos y estadística

- 15 Se utilizó Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, WA) para el procesamiento básico de datos y GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA) para el ajuste de curvas y la determinación de los parámetros de reacción. En los ensayos de inhibición del transportador de captación, el IC₅₀ (μM) se calculó, donde aplicable. IC₅₀ se definió como la concentración de AP requerida para inhibir la actividad máxima en 50 %. Los valores de IC₅₀ se obtuvieron a partir de una ecuación logística de cuatro paramétrico (log (inhibidor) respuesta vs. - pendiente variable); la curva se ajustó a la actividad relativa vs. gráfico de concentración de AP mediante regresión no lineal. Los valores superior (respuesta máxima) e inferior (respuesta máximamente inhibida) no se limitaron a valores constantes de 100 y 0, respectivamente, a menos que se indicase lo contrario.
- 20

Resultados

25 Resultados de ensayos de transportadores de captación

- 1) Resultados de ensayos de inhibición de transportadores de captación: ver figura 1 (OATP1 B1), figura 2 (OATP1B3), figura 3 (OAT1), figura 4 (OAT3), figura 5 (OCT2)
- 30 2) Resultados de ensayos de sustrato de transportadores de captación: véase la figura 6 (OAT1), figura 7 (OAT3), figura 8 (OCT2).

Tabla 5. Parámetros de reacción calculados a partir de ensayos de inhibición de transportador de captación

| Artículo de prueba | Transportador | IC50 (μM) | Inhibición máxima (% de control) |
|--------------------|---------------|-----------|----------------------------------|
| Arimoclomol | OATP1 B1 | NA | NIO |
| | OATP1 B3 | NA | NIO |
| | OAT1 | NA | NIO |
| | OAT3 | NA | NIO |
| | OCT2 | 9,72 | 98,36 |

NA: No Aplicable

NIO: Ninguna Interacción Observada

35 Tabla 6. Parámetros de reacción calculados a partir de ensayos de viabilidad del sustrato del transportador de captación con arimoclomol

| Transportador | Condiciones (μM / min) | Acumulación de aumento |
|---------------|------------------------|------------------------|
| OAT1 | 1 / 2 | 0,77 |
| | 1 / 20 | 0,75 |
| | 10 / 2 | 0,56 |
| | 10 / 20 | 0,73 |
| OAT3 | 1 / 2 | 0,86 |
| | 1 / 20 | 0,86 |
| | 10 / 2 | 0,85 |
| | 10 / 20 | 0,82 |
| OCT2 | 1 / 2 | 0,95 |

| Transportador | Condiciones ($\mu\text{M} / \text{min}$) | Acumulación de aumento |
|---------------|--|------------------------|
| | 1 / 20 | 1,28 |
| | 10 / 2 | 0,87 |
| | 10 / 20 | 1,05 |

Ejemplo 2: Desarrollo, fabricación, pruebas de liberación y estudios de estabilidad de una formulación de liberación controlada que contiene arimoclomol.

5 El objetivo de este estudio es desarrollar un formato de dosificación oral para arimoclomol que sea fácil de tragar con características organolépticas aceptables y tenga una liberación prolongada.

10 Se evaluaron estrategias alternativas para proporcionar una liberación controlada del fármaco en un formato de múltiples partículas, incluidos Minicomprimidos que comprenden retardadores de la disolución con y sin recubrimiento, y perlas o esferas cargadas de fármaco recubiertas con una capa de liberación controlada.

15 El fármaco (arimoclomol) es de apariencia blanca y es ligero y esponjoso. Presenta malas propiedades de flujo y es "pegajoso". Se determinó una densidad en bruto de 0,214 g/cm³, y un valor del índice de Carr de 44,4 %, lo que sugiere un flujo muy deficiente. Una densidad compactada de 0,386 g/cm³ se determinó después de 250 golpes.

15 **Minicomprimidos**

Se investigó un total de nueve mezclas de formulación resumidas de la siguiente manera:

20 **Minicomprimidos de HPMC:** Las mezclas 1, 2 y 3 contienen varias proporciones de HPMC y almidón en la matriz

Minicomprimidos de HPMC/EC: Las mezclas 4 y 5 contienen varias proporciones de HPMC, almidón y EC en la matriz

25 **Matriz cerosa:** Se preparó un total de 4 mezclas que contenían una base cerosa (Dibenhenato ó Diestearato de glicerol a una concentración de 30 %p/p o 40 %p/p). Los minicomprimidos no se produjeron con éxito cuando se empleó una base cerosa.

Tabla 7 - La prueba de disolución se llevó a cabo utilizando estos parámetros:

| | |
|---------------------------|--|
| Aparato de disolución | USP 2 |
| Velocidad de paleta | 100 rpm |
| Volumen de disolución | 1000 mL |
| Medios de disolución | Tampón de fosfato pH 6,8 USP o HCl 0,1 M |
| Temperatura de disolución | 37 °C |
| Volumen de Muestra | 5 mL |

30 **Minicomprimidos de HPMC y HPMC/EC**

Se incluyó HPMC en la matriz de Minicomprimidos para investigar su capacidad para retrasar la liberación de la sustancia farmacológica de los Minicomprimidos y, por lo tanto, actuar como una matriz de liberación controlada per se. Todas las mezclas fluyeron fácilmente en la tolva de comprimidos y se comprimieron con éxito en Minicomprimidos de 2 mm, lo que sugiere un flujo adecuado. No se observaron signos visibles de taponamiento o laminación.

Tabla 8 - Determinación del peso y la dureza de los minicomprimidos:

| Mezcla | Proporción HPMC / Almidón | Peso (mg) | Dureza (kp) |
|--------|---------------------------------|--------------------|-----------------|
| 1 | 35 % p/p HPMC /20 % p/p almidón | 7,68 (RSD 8,92 %) | 1,85 (31,36 %)* |
| 2 | 40 % p/p HPMC /15 % p/p almidón | 7,44 (RSD 16,29 %) | 2,34 (49,80 %) |
| 3 | 35 % p/p HPMC /5 % p/p almidón | 7,06 (RSD 9,04 %) | 1,66 (55,47 %) |

Tabla 9 - Contenido de arimoclomol de matrices de Minicomprimidos de HPMC:

| Mezcla | Proporción HPMC / Almidón | Contenido de arimoclomol (% p/p) | Contenido diana (% p/p) | % del Teórico |
|--------|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------|---------------|
| 1 | 35 %p/p HPMC /20 % p/p almidón | 16,6 | 18,75 | 88,5 |

| Mezcla | Proporción HPMC / Almidón | Contenido de arimoclamol (% p/p) | Contenido diana (% p/p) | % del Teórico |
|--------|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------|---------------|
| 2 | 40 %p/p HPMC /15 % p/p almidón | 16,9 | 18,75 | 90,1 |
| 3 | 35 %p/p HPMC /15 % p/p almidón | 15,6 | 18,75 | 83,2 |

Los datos tienen un peso equivalente a n= 10 minicomprimidos

Tabla 10 - Porcentaje* Dosis de arimoclamol disuelta:

| Tiempo (minutos) | Porcentaje Arimiclamol disuelto | | | | | |
|---------------------|---------------------------------|-------|--------|------|-------|------|
| | | | Mezcla | | | |
| | 1 | 1 | | 2 | 3 | 3 |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 30 | 87,3 | 83,8 | 76,6 | 74,9 | 84,2 | 92,9 |
| 60 | 101,3 | 102,4 | 97,5 | 90,5 | 97,3 | 98,5 |
| 90 | 107,0 | 108,3 | 105,2 | 96,1 | 100,8 | 99,2 |
| 120 | 106,2 | 107,7 | 105,3 | 94,7 | 99,3 | 97,4 |
| 150 | 106,8 | 107,7 | 105,0 | 94,9 | 99,2 | 97,6 |
| 180 | 106,1 | 107,6 | 106,1 | 96,0 | 99,8 | 97,6 |
| 240 | 106,3 | 109,0 | 112,6 | 96,0 | 98,7 | 96,6 |

*Porcentaje disuelto se basa en el valor de ensayo sin recubrimiento para la mezcla y no en el contenido teórico de la mezcla.

5 No hay una diferencia apreciable en los perfiles de disolución observados para las mezclas de HPMC Minicomprimido y la matriz de HPMC per se no funciona como una matriz de liberación controlada ya que no se han observado signos de liberación retardada.

10 Se prepararon dos mezclas que contenían 5 %p/p o 10 %p/p etilcelulosa en matriz de Minicomprimido manipulando la concentración de almidón dentro de la matriz. Ambas mezclas fluyeron fácilmente en la tolva de comprimidos y se comprimieron con éxito en Minicomprimidos de 2 mm y no se observaron signos visibles de taponamiento o laminación.

Tabla 11 - Determinación del peso y dureza de los minicomprimidos de mezclas de HPMC/EC:

| Mezcla | Proporción de Etilcelulosa (EC) / Almidón | Peso (mg) | Dureza (kp) |
|--------|---|-------------------|----------------|
| 4 | 5 %p/p EC / 15 %p/p almidón | 7,91 (RSD 6,95 %) | 2,34 (51,87 %) |
| 5 | 10 %p/p EC / 20 %p/p almidón | 8,01 (RSD 3,53 %) | 2,02 (37,44 %) |

Tabla 12 - Contenido de arimoclamol de matrices de Minicomprimidos de HPMC/ EC:

| Mezcla | Proporción de Etilcelulosa (EC) / Almidón | Contenido Medio (%p/p) | % del Teórico |
|--------|---|------------------------|---------------|
| 4 | 5 %p/p EC / 15 %p/p almidón | 18,2 | 97,1 |
| 5 | 10 %p/p EC / 20 %p/p almidón | 18,1 | 96,5 |

Los datos tienen un peso equivalente a n= 10 minicomprimidos

15

Tabla 13 - Porcentaje Dosis de arimoclamol disuelta:

| Tiempo (minutos) | * Porcentaje Arimiclamol disuelto | | | | |
|---------------------|-----------------------------------|-------|------|------|---|
| | Mezcla | | | | |
| | 4 | | 5 | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 30 | 79,9 | 79,0 | 78,5 | 76,5 | |
| 60 | 99,0 | 101,5 | 95,6 | 97,0 | |

| Tiempo (minutos) | * Porcentaje Arimicolo mol disuelto | | | |
|---------------------|-------------------------------------|-------|------|-------|
| | Mezcla | | | |
| | 4 | 5 | 4 | 5 |
| 90 | 103,9 | 107,1 | 99,2 | 102,5 |
| 120 | 103,3 | 106,9 | 99,0 | 102,3 |
| 150 | 103,7 | 107,9 | 99,2 | 102,3 |
| 180 | 104,1 | 107,2 | 99,5 | 103,0 |
| 240 | 103,3 | 106,4 | 98,3 | 102,1 |

*Porcentaje disuelto se basa en el valor de ensayo sin recubrimiento para la mezcla y no en el contenido teórico de la mezcla

No hay una diferencia apreciable en los perfiles de disolución observados para mezclas de minicomprimidos de HPMC/EC sin cambios apreciables en el perfil de liberación después de la inclusión de EC independientemente de la concentración.

5

Minicomprimidos recubiertos de HPMC y HPMC/EC

Se demostró que los perfiles de disolución de la Mezcla 1 a la Mezcla 4 eran comparables; por lo tanto, los ensayos de recubrimiento se completaron inicialmente en la Mezcla 1. Se adoptaron las siguientes estrategias de recubrimiento: Uso de dispersión EC de base acuosa (SureleaseTM) para 5 %, 10 % y 20 % de aumento de peso Uso de recubrimiento EC a base de solvente para 5 %, 10 % y 20 % de aumento de peso.

Uso de dispersión a base de polimetacrilato de base acuosa (Eudragit NE30D TM) para 5 %, 10 % y 20 % de aumento de peso.

Los minicomprimidos se pintaron a mano con el recubrimiento de liberación controlada apropiado para lograr el aumento de peso deseado. Se adoptó una estrategia de dos etapas, por lo tanto, sobre la base de los datos de disolución obtenidos el HPMC/EC Las mezclas (Mezcla 1-4) se agruparon y revistieron usando una dispersión EC de base acuosa (Surelease TM) después del recubrimiento de sellado para 5 %, 10 % y 20 % de aumento de peso. Después del recubrimiento, los minicomprimidos se sometieron a análisis de disolución.

20

Tabla 14 - Porcentaje de dosis de arimoclo mol disuelto (basado en ensayo sin recubrimiento) con recubrimiento de etilcelulosa de base acuosa (n=1):

| Tiempo (minutos) | Porcentaje Arimicolo mol disuelto | | |
|---------------------|-----------------------------------|------|------|
| | % p/p Recubrimiento de CR | | |
| | 5 | 10 | 20 |
| 0 | 0 | 0 | 0 |
| 30 | 13,9 | 3,8 | -4,4 |
| 60 | 32,4 | 11,7 | -4,1 |
| 90 | 48,8 | 20,2 | -2,3 |
| 120 | 60,5 | 28,0 | 0,3 |
| 150 | 76,8 | 45,0 | 9,6 |
| 180 | 84,9 | 60,2 | 21,5 |
| 240 | 91,2 | 82,4 | 46,0 |
| 300 | 95,3 | 93,7 | 62,8 |
| 360 | 95,2 | 97,9 | 73,6 |

Los perfiles de disolución se ilustran en la figura 9.

25

Tabla 15 - Porcentaje de dosis de arimoclomol disuelto (basado en ensayo sin recubrimiento) con recubrimiento de etilcelulosa basado en disolvente (n=1):

| Tiempo Minutos | Porcentaje Arimicolomol disuelto | | |
|-------------------|----------------------------------|-------|------|
| | % p/p Recubrimiento de CR | | |
| | 5 | 10 | 20 |
| 0 | 0 | 0 | a |
| 30 | 9,0 | 7,2 | 2,5 |
| 60 | 21,8 | 17,4 | 8,6 |
| 90 | 34,0 | 27,5 | 15,6 |
| 120 | 46,0 | 36,8 | 23,1 |
| 150 | 67,1 | 55,3 | 39,1 |
| 180 | 82,2 | 69,5 | 54,2 |
| 240 | 99,6 | 91,3 | 79,0 |
| 300 | 105,1 | 102,7 | 91,4 |
| 360 | 106,5 | 107,9 | 96,9 |

Los perfiles de disolución se ilustran en la figura 10.

El recubrimiento de los minicomprimidos de HPMC con EC dio como resultado la liberación controlada del fármaco de la matriz, observándose un mayor retraso con el aumento de peso. Esto es independiente de la composición de la solución/ dispersión de recubrimiento, es decir, acuosa o basada en disolvente. Una capa recubierta de EC para 5 %p/p de aumento de peso resultó en 13,9 % de fármaco liberado después de 30 minutos para el recubrimiento de base acuosa en comparación con 9 % de liberación de fármacos para recubrimientos a base de solventes. Aproximadamente el 85 % del fármaco se liberó a las 3 horas, después del recubrimiento con 5 %p/p de aumento de peso, se observó una liberación de fármaco del 84,9 % para el recubrimiento acuoso basado en EC en comparación con el 82,2 % para el recubrimiento con EC basado en disolvente.

Se observó un mayor retraso en la liberación después del recubrimiento a un 10 % p/p de aumento de peso. A las 3 horas, se observó una liberación de fármaco del 60,2 % y 69,5 % para el 10 %p/p de aumento de peso del recubrimiento a base de EC acuoso y basado en disolvente, respectivamente. Recubrimiento hasta 20 % p/p de aumento de peso dio como resultado datos variables entre el recubrimiento a base de disolvente y el acuoso. El 73,6 % del fármaco se liberó después de 6 horas para el recubrimiento de EC de base acuosa, un valor de 96,9 % se observó para el recubrimiento a base de disolvente. La variación en los perfiles de disolución puede atribuirse a la variación en la integridad de la capa de recubrimiento, cualquier grieta o fractura dentro de la capa permitirá la liberación del fármaco de la matriz del Minicomprimido.

El recubrimiento de minicomprimidos con una dispersión a base de polimetacrilato (Eudragit NE30D) no tuvo éxito, se produjeron minicomprimidos que quedaron suaves después del recubrimiento y posteriormente se desintegran.

Recubrimiento de Minicomprimidos mediante el procedimiento Glatt automatizado. Basado en los datos pintados a mano y los datos de disolución de minicomprimidos HPMC/EC sin recubrimiento, mezclas Mezcla 4 y Mezcla 5 se agruparon para proporcionar suficientes Minicomprimidos para permitir el recubrimiento usando el Mini-Glatt equipado con el micro-kit. Antes del recubrimiento con dispersión de EC de base acuosa (Surelease TM) se aplicó una capa de sellado. Esto fue para evitar el hinchamiento de la matriz de Minicomprimidos durante el procedimiento de recubrimiento. La capa de sellado (20 %p/p HPMC) se revistió para 5 % de aumento de peso. Después de la capa de sellado, se aplicó la capa de liberación controlada (Surelease TM) 5 %, 10 % y 20 % de aumento de peso. Los Minicomprimidos resultantes se sometieron a pruebas de disolución según los parámetros de la Tabla 7 que ilustra el perfil de disolución de los Minicomprimidos después del sellado y la capa de liberación controlada.

Resultados de la Disolución de Minicomprimidos Recubiertos. El recubrimiento de los minicomprimidos de HPMC/ HPMC con EC dio como resultado la liberación controlada del fármaco de la matriz, observándose un mayor retraso con el aumento de peso. A los 60 minutos, se liberó el 46,0 % del fármaco después del recubrimiento para 5 %p/p de aumento de peso en comparación con 27,1 % y 1,1 % después del recubrimiento hasta 10 % a 20 % de aumento de peso. Los datos son el promedio de n = 2 análisis.

Tabla 16 - Porcentaje de dosis de arimoclamol disuelta (basado en ensayo sin recubrimiento):

| Tiempo Minutos | Porcentaje Arimicolumol disuelto | | | | | |
|-------------------|----------------------------------|-------|------|-------|------|------|
| | % p/p Recubrimiento de CR | | | | | |
| | 5 | 5 | 10 | 10 | 20 | 20 |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 15 | 4,9 | 6,6 | 3,5 | 3 | 2,5 | 0,8 |
| 30 | 8,8 | 12,5 | 6,7 | 5,4 | 0,9 | 0,3 |
| 45 | 28,6 | 32 | 16,8 | 16,2 | 1,1 | 0,4 |
| 60 | 44,7 | 47,2 | 27,4 | 26,8 | 1,6 | 0,6 |
| 130 | 91,9 | 89,3 | 77,1 | 73,4 | 7,8 | 7,9 |
| 160 | 96 | 93,9 | 89,5 | 85,3 | 12,9 | 12,6 |
| 200 | 97,7 | 95,4 | 95,4 | 91,7 | 19,4 | 17,6 |
| 255 | 98,8 | 96 | 99 | 95,7 | 29,4 | 24,4 |
| 360 | 99,5 | 97,5 | 102 | 98,2 | 41,8 | 33,2 |
| 1380 | 108,2 | 105,5 | 112 | 107,2 | 51,9 | 60,6 |

Después del recubrimiento para 5 % de aumento de peso, el 95 % del fármaco se liberó a las 3 horas y es comparable a los datos obtenidos después del recubrimiento manual. Se obtienen datos comparables después del recubrimiento hasta un aumento de peso del 10 %, con un 93,6 % de fármaco liberado a los 200 minutos. El recubrimiento hasta un aumento de peso del 20 % no dio como resultado la liberación total del fármaco durante 23 horas, con un 56,3 % del fármaco liberado. Aunque el recubrimiento hasta un aumento de peso del 20 % parece retardar el retraso en la liberación del fármaco, los Minicomprimidos individuales dentro del baño de disolución exhiben comportamientos diferentes. Se analizaron un total de 10 minicomprimidos, para 5 de los minicomprimidos la capa de recubrimiento fue penetrada por el medio de disolución, lo que provocó que la matriz de HPMC se hinchara y dividiera el recubrimiento de EC y liberara el fármaco. Por el contrario, la capa de los minicomprimidos restantes no fue penetrada y no se produjo hinchazón del núcleo del comprimido ni ruptura de la capa y no se observó liberación de fármaco. Con base en los datos se completó una prueba de disolución modificada en 250 mL de medio de disolución, analizando n = 1 minicomprimido por recipiente de disolución, n=6 muestras en total, todos los demás parámetros de disolución permanecieron como se define en la tabla 7.

15

Resumen de Resultados - Minicomprimidos Recubiertos. Con base en los datos obtenidos, se pueden inferir las siguientes conclusiones para los minicomprimidos recubiertos: El recubrimiento de los minicomprimidos con dispersión de EC de base acuosa (Surelease TM) provocó el retraso de la liberación del fármaco, aumentando con un aumento del peso del recubrimiento hasta 10 % de aumento de peso. El recubrimiento de minicomprimidos con una dispersión basada en polimetacrilato de base acuosa (Eudragit NE30D TM) no tuvo éxito después del pintado a mano. El recubrimiento de minicomprimidos usando una capa de sellado antes de la dispersión de EC de base acuosa (SureleaseTM) dio como resultado el retraso de la liberación del fármaco, aumentando con un aumento del peso del recubrimiento. No se observaron signos visibles de hinchamiento de la matriz de los Minicomprimidos después del recubrimiento de los Minicomprimidos con una capa de sellado antes de recubrir con una dispersión de EC de base acuosa (Surelease TM). Los datos de disolución media muestran una disolución uniforme del fármaco y el perfil depende de la integridad del recubrimiento.

Esferas recubiertas

30

El objetivo era producir esferas recubiertas utilizando dos núcleos diferentes (azúcar y celulosa microcristalina) y diferentes materiales de recubrimiento (etilcelulosa acuosa, etilcelulosa a base de disolvente y dispersión acuosa de poliacrilato) con una gama de perfiles de disolución. Se consideraron dos tipos de esferas como sustrato de estratificación de fármacos; esferas de azúcar soluble (Suglets TM) y esferas de celulosa microcristalina insolubles (Vivapur TM).

35

Se usaron esferas de azúcar, 1000/1180 µm de tamaño para completar la mayor parte del trabajo de desarrollo de la formulación de esferas, con las siguientes investigaciones completadas: Recubrimiento de esferas de azúcar usando recubrimiento de liberación controlada de etilcelulosa de base acuosa y no acuosa (Experimento Seis);

40

Recubrimiento de esferas de azúcar utilizando recubrimiento de dispersión a base de poliacrilato de base acuosa (Eudragit E30D TM) (Experimento Ocho).

Los datos de la esfera de azúcar se evaluaron y, basándose en los datos, se recubrieron esferas de celulosa

microcristalina (tamaño de 710 a 1000 µm) utilizando la estrategia que ofrecía una liberación controlada. Esta lógica se adoptó ya que la esfera es el sustrato que permite la estratificación del fármaco y, por tanto, no tiene ningún impacto en las características de liberación controlada del fármaco. Por lo tanto, las esferas de celulosa microcristalina se recubrieron usando solo un recubrimiento de liberación controlada de etilcelulosa de base acuosa.

El procedimiento de recubrimiento de esfera adoptado fue el mismo para ambas variantes de esfera y todas las soluciones/ dispersiones, de recubrimiento de liberación controlada. Es un procedimiento de varias etapas (véase la figura 13). La composición de la esfera adoptada para todas las formulaciones para lograr una carga de fármaco de 4 %p/p (10 mg por dosis) se describe en la tabla siguiente. La capa de liberación controlada se aplicó a 5 %p/p capas inicialmente, después de lo cual se extrajo una muestra, y el recubrimiento a 20 %p/p de aumento de peso se completó hasta una composición de producto final de 100 %p/p. La concentración final en mg/conjunto es ligeramente más baja ya que no se aplicó la capa de película.

Las siguientes soluciones/ dispersiones de recubrimiento se prepararon antes del procedimiento de recubrimiento:

Solución de estratificación del fármaco: se prepararon 100 g de solución que contenían 4 % p/p de fármaco y 5 % p/p de HPMC.

Recubrimiento de Sellado: se preparó una dispersión de 100 g que contenía entre 3 % p/p y 5 % p/p de recubrimiento de sólidos según las instrucciones del fabricante.

Solución de liberación controlada: se prepararon 100 g de solución que contenían 15 %p/p de sólidos de recubrimiento (Surelease E-7-19040TM), agregando 60 g de SureleaseTM a 100 g con agua. Capa de Película: preparada según la capa de sellado.

Tabla 17.

| Etapa de Recubrimiento de Esfera | Material Crudo | Concentración % p/p | Concentración mg/conjunto |
|----------------------------------|--|---------------------|---------------------------|
| Estratificación de Fármacos | Arimocromol HPMC [Methocel E6™] | 4 % p/p | 10 mg / 250 mg |
| | | 5 % p/p | 12,5 mg / 250 mg |
| Núcleo multiparticulado | Esfera de azúcar o MCC | 67 % p/p | 167,5 mg / 250 mg |
| Recubrimiento de Sellado | Recubrimiento de película a base de PVA [Opadry 200 blanco] | 1 % p/p | 2,5 mg / 250 mg |
| Capa de liberación controlada | Etilcelulosa / Poliacrilato [Surelease E-7-19040 TM] | 5 %p/p | 12,5 mg / 250 mg |
| | | 10 %p/p | 25,0 mg / 250 mg |
| | | 20 % p/p | 50,0 mg / 250 mg |
| Recubrimiento de película | Recubrimiento de película a base de PVA [Opadry 200 blanco TM] | 3 % p/p | 12,5 mg / 250 mg |

Las esferas se recubrieron por pulverización por debajo usando Mini-Glatt equipado con el Micro-Kit y la Columna Wurster usando una boquilla de pulverización de 0,5 µm. Las esferas se calentaron durante 10 minutos, antes de la adición de la solución de estratificación de fármaco para lograr un 14 % p/p de aumento de peso con una temperatura del aire de entrada de 50°C - 60°C, una presión de aire de entrada de 0,55 bar, una presión de aire de atomización de 0,72 bar y una tasa de suministro de fluido de recubrimiento inicialmente de 0,42 g/min aumentando a 0,94 g/min una vez que se aplicó una capa suficiente. Después de lo cual se aplicó una capa de sellado para lograr un 1 %p/p de aumento de peso adoptando los parámetros antes mencionados a un ritmo comparable. La capa de liberación controlada se aplicó a 5 %p/p de aumento de peso, adoptando los mismos parámetros de recubrimiento, se retiró una muestra de esferas y se aplicó solución de recubrimiento adicional para lograr un 10 % p/p y 20 % p/p de aumento de peso. La capa de película final se aplicó a esferas con un 20 % p/p de aumento de peso, capa de liberación controlada, adoptando los mismos parámetros descritos únicamente.

Evaluación de perlas recubiertas: estrategia basada en etilcelulosa. Se usó una dispersión acuosa de EC disponible comercialmente (Surelease™ E-7-19040) para los ensayos en lugar de una estrategia basada en solventes. Se aplicó EC para lograr un intervalo de aumento de peso de 5 %p/p, 10 %p/p y 20 %p/p adoptando el procedimiento descrito. Esta estrategia de recubrimiento se adoptó para esferas de azúcar y MCC, sin embargo, el recubrimiento para 20 %p/p de aumento de peso no se completó con las esferas de MCC debido a la disponibilidad limitada.

Las pruebas de disolución de las esferas de azúcar muestran una liberación retardada después de la aplicación del recubrimiento de liberación controlada de EC, observándose un mayor retraso al aumentar la concentración del recubrimiento (Figura 14). Esto fue independiente de los medios de disolución empleados. Despues del recubrimiento

ES 2 881 860 T3

para 5 %p/p de aumento de peso después de 4 horas 53,7 % de fármaco se liberó al adoptar un tampón de pH 6,8 en comparación con 46,9 % liberado cuando se emplea HCl 0,1 M (Figura 14 y 15).

5 Tabla 18 - Porcentaje de dosis de arimoclomol disuelto (basado en ensayo sin recubrimiento) en tampón de fosfato pH 6,8:

| Tiempo Minutos | Porcentaje Arimicolumol disuelto | | |
|-------------------|----------------------------------|------|------|
| | % p/p Recubrimiento de CR | | |
| | 5 | 10 | 20 |
| 0 | 0 | 0 | 0 |
| 30 | 30,7 | 12,6 | 15 |
| 60 | 34,9 | 11,4 | 9,7 |
| 120 | 49,4 | 21,9 | 16,4 |
| 150 | 54,9 | 29,2 | 15,7 |
| 180 | 52,3 | 27,4 | 15,2 |
| 210 | 53,0 | 29,1 | 16,2 |
| 240 | 53,8 | 31,3 | 16,1 |
| 270 | 54,6 | 33,7 | 17,3 |
| 300 | 55,3 | 34,1 | 18,6 |
| 330 | 55,6 | 37,6 | 20,4 |
| 360 | 56,3 | 39,2 | 22,2 |
| 1320 | 70,8 | 71,4 | 61,8 |
| 1380 | 69,5 | 70,6 | 63,5 |
| 1440 | 69,8 | 71,4 | 64,8 |

Se obtuvieron datos comparables después del recubrimiento a 10 %p/p de aumento de peso. No hay evidencia de descarga de dosis cuando se emplea HCl 0,1 M, y en base a los datos obtenidos, se deben emplear medios de disolución de pH 6,8 para todas las pruebas posteriores. Véase la figura 15.

10 Tabla 19 - Porcentaje de dosis de arimoclomol disuelto (basado en ensayo sin recubrimiento) en HCl 0,1 M:

| Tiempo Minutos | Porcentaje Arimicolumol disuelto | |
|-------------------|----------------------------------|------|
| | % p/p Recubrimiento de CR | |
| | 5 | 10 |
| 0 | 0 | 0 |
| 30 | 19,3 | 7,1 |
| 60 | 22,4 | 3,6 |
| 120 | 41,3 | 11,7 |
| 150 | 41,5 | 12,7 |
| 180 | 42,7 | 12,8 |
| 210 | 45,6 | 15,6 |
| 240 | 47,0 | 17,9 |
| 270 | 48,9 | 20,2 |
| 300 | 50,0 | 22,2 |
| 330 | 51,9 | 24,3 |
| 360 | 53,0 | 26,0 |
| 1320 | 67,1 | 56,0 |

| Tiempo Minutos | Porcentaje Arimicolumol disuelto | |
|-------------------|----------------------------------|------|
| | % p/p Recubrimiento de CR | |
| | 5 | 10 |
| 1380 | 68,1 | 57,5 |
| 1440 | 67,7 | 57,6 |

También se observa una liberación retardada del fármaco de las esferas de MCC (figura 16) con mayor retraso a medida que aumenta el espesor del recubrimiento de liberación controlada aplicado entre 5 %p/p y 10 %p/p. Después del recubrimiento a 5 %p/p de aumento de peso, 56,4 % del fármaco se liberó después de 4 ½ horas, con 100,4 % de fármaco liberado después de 23 horas. En contraste 33,5 % de fármaco se liberó después de 4 ½ horas, con 82,5 % de liberación de fármaco observada después de 23 horas (figura 15).

Tabla 20 - Porcentaje de dosis de arimoclamol disuelto (basado en ensayo sin recubrimiento) en tampón de fosfato pH 6,8 para esferas de MCC:

| Tiempo Minutos | Porcentaje Arimicolumol disuelto | | | | | |
|-------------------|----------------------------------|-------------|-------------|-----------|-----------|-----------|
| | % p/p Recubrimiento de CR | | | | | |
| | 5 | 5 | 5 | 10 | 10 | 10 |
| 0 | 6 | 0 | 6 | 0 | 0 | 0 |
| 30 | 16,1 | 9,3 | 11,0 | 1,9 | 1,5 | 2,8 |
| 90 | 36,4 | 28,7 | 30,6 | 138 | 13,0 | 14,2 |
| 140 | 43,4 | 37,8 | 38,8 | 17,9 | 19,9 | 20,3 |
| 220 | 54,1 | 49,7 | 50,6 | 25,5 | 30,5 | 31,4 |
| 270 | 58,6 | 54,7 | 55,8 | 29,7 | 36,1 | 34,6 |
| 340 | 61,9 | 59,4 | 59,8 | 34,4 | 40,8 | 39,3 |
| 1380 1620 | 99,0 98,8 | 101,3 102,4 | 100,8 101,0 | 76,6 81,2 | 87,5 93,5 | 83,5 88,3 |

Véase la figura 16.

Con base en los datos obtenidos, parece haber una diferencia en las tasas de liberación observadas cuando se comparan esferas de azúcar versus esferas de MCC, con esferas de MCC que exhiben una liberación más lenta. Las esferas de MCC exhiben un tamaño más pequeño, 710-1000 µm en comparación con las esferas de azúcar, 1000-1100 µm, por lo tanto, poseen un área de superficie mayor, por lo que se anticiparía una liberación más rápida.

Con base en los datos, se pueden inferir las siguientes conclusiones para el recubrimiento de liberación controlada de EC: Se cargaron con éxito esferas de azúcar y celulosa microcristalina con fármaco. El recubrimiento de esferas con un 5 % de capa de etilcelulosa dio como resultado 53,8 % de fármaco liberado después de 4 horas para esferas de azúcar y 56,4 % de liberación de fármaco después de 4½ horas para esferas de MCC. El recubrimiento de esferas con un 10 % de capa de etilcelulosa dio como resultado 31,3 % de fármaco liberado después de 4 horas para esferas de azúcar y 33,5 % de liberación de fármaco después de 4 horas para esferas de MCC. Los datos sugieren que una esfera recubierta ofrece una estrategia de liberación controlada adecuada.

Evaluación de perlas recubiertas: Estrategia basada en EC/HPMC y estrategia basada en polí(met)acrilato. Puede evaluarse como se presentó anteriormente para la estrategia basada en la EC.

Ejemplo 3: Gránulos para EFC de liberación prolongada de arimoclamol

Evaluación de extrusión de fusión en caliente (EFC) para diferentes velocidades de liberación de disolución para formulaciones de liberación prolongada de arimoclamol.

Objetivo: Desarrollar una formulación de liberación prolongada de Arimoclamol en Compritol® 888 y evaluar los aspectos prácticos de incorporar altos contenidos de Arimoclamol en una matriz de Compritol® 888 y producir polvos de diferentes tamaños de partículas que se pueden usar como relleno de cápsulas o bolsitas. . El procedimiento de investigación evaluará el efecto de la carga del fármaco y el tamaño de las partículas en los perfiles de disolución del fármaco.

Arimoclamol/Compritol® 888. Se produjeron con éxito formulaciones de Arimoclamol al 33, 50 y 66 % en peso

mediante extrusión de fusión en caliente y se sometieron a reducción de tamaño para producir distribuciones discretas del tamaño de partículas mediante tamizado. Las partículas producidas de esta manera no demostraron degradación observable.

- 5 Los gránulos con intervalos de tamaño de partícula de 710 a 500, 1000 a 710 y $\geq 1000 \mu\text{m}$ se sometieron a pruebas de disolución en una solución tampón de fosfato de pH 6,8 y demostraron varios perfiles de liberación prolongada de arimoclamol. Se encontró que las velocidades de liberación dependen tanto del tamaño de partícula como de la concentración de arimoclamol.
- 10 El análisis posterior de las partículas sometidas a disolución por MEB (Microscopía Electrónica de Barrido) demostró la formación de una estructura porosa, consistente con la formación de un mecanismo de liberación de vía tortuosa formado por la disolución del Arimoclamol dejando atrás una matriz de Compritol® 888 insoluble en agua.

Producción de formulaciones mediante extrusión por fusión en caliente

- 15 Las formulaciones de arimoclamol de 33, 50 y 66 % en peso activo en Compritol® 888 (C888) se destinaron a la producción mediante extrusión por fusión en caliente utilizando una extrusora de doble tornillo co-rotante Thermo Scientific Pharma 11 para producir productos sólidos a partir de mezclas en polvo de Arimoclamol/C888.
- 20 Las composiciones para las formulaciones de EFC se detallan en la Tabla 21 (Composiciones de formulación para lotes de 50 g de material a extruir):

| Ingrediente | Proveedor | Número de lote | Contenido nominal (% en peso) | Peso requerido (g) | Peso registrado (g) |
|----------------------------|------------|----------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|
| Formulación al 33% en peso | | | | | |
| Arimoclamol | Orphazyme | 130109 | 33 | 16,5 | 16,5 |
| C888 | Gattefossé | 145245 | 67 | 33,5 | 33,5 |
| Formulación al 50% en peso | | | | | |
| Arimoclamol | Orphazyme | 130109 | 50 | 25,0 | 25,0 |
| C888 | Gattefossé | 145245 | 50 | 25,0 | 25,0 |
| Formulación al 66% en peso | | | | | |
| Arimoclamol | Orphazyme | 130109 | 67 | 33,5 | 33,5 |
| C888 | Gattefossé | | 33 | 16,5 | 16,5 |

- 25 Fue seleccionada una velocidad de alimentación nominal de materia crudo a la extrusora de 1,4 - 1,6 g/min. Se seleccionó una velocidad de tornillo de extrusión de 100 rpm en base a los resultados y la bibliografía anteriores. El perfil de calentamiento de la extrusora se estableció en la configuración detallada en la Tabla 22 (Configuración de calentamiento de la extrusora de fusión en caliente para la producción de todas las mezclas extruidas):

| Boquilla (°C) | Zona 7 (°C) | Zona 6 (°C) | Zona 5 (°C) | Zona 4 (°C) | Zona 3 (°C) | Zona 2 (°C) | Entrada de polvo (°C) |
|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------|
| 70 | 70 | 70 | 65 | 70 | 68 | 63 | 60 |

30

Se observaron los siguientes parámetros de salida de procesamiento para el procedimiento de extrusión en las tres mezclas:

- 35 – La presión de la masa fundida estaba entre 0 y 8 bar.
– La temperatura de fusión estaba entre 67 y 69 °C.
– El par del instrumento estaba entre el 11 y 12 %.

40 Todas las concentraciones de dosificación extruidas fueron blandas/ maleables directamente desde la boquilla del extrusor de fusión en caliente y, al enfriarse a temperatura ambiente, se presentaron como sólidos blancos, cerosos y quebradizos. La cadena se recogió de la extrusora en varias longitudes de cadena que variaban entre 5 y 20 cm de longitud.

45 Las cadenas producidas mediante extrusión por fusión en caliente se colocaron en una pequeña mezcladora manual y se sometieron a pulsos de molienda de 5 x 1 segundo, intercalados por períodos de enfriamiento de 5 segundos. A continuación, el material molido se vertió sobre una pila de tamices que constaba de los siguientes tamices: 1000 μm , 710 μm y 500 μm . Estos se orientaron en una dirección vertical con el tamiz más grande en la parte superior de la pila hasta el tamiz más pequeño en la parte inferior de la pila. Se colocó una placa de recolección de metal en el tamiz inferior para recolectar partículas por debajo de 500 μm . Orientando los tamices de esa manera, se obtuvieron las siguientes fracciones de tamiz: < 500 μm , 710 - 500 μm , 1000 - 710 μm y $\geq 1000 \mu\text{m}$. Los rendimientos de estas fracciones de tamiz se presentan a continuación en la Tabla 23:

| Lote | Fracción de tamiz (μm) | Masa recogida (g) | Masa recogida (%) |
|---------|-------------------------------------|-------------------|-------------------|
| 2154_01 | ≥ 1000 | 5,55 | 16,9 |
| | 1000 – 710 | 9,00 | 27,4 |
| | 710 – 500 | 5,76 | 17,5 |
| | ≤ 500 | 12,58 | 38,2 |
| 2154_02 | ≥ 1000 | 2,40 | 8,3 |
| | 1000 – 710 | 7,17 | 24,8 |
| | 710 – 500 | 5,09 | 17,6 |
| | ≤ 500 | 14,30 | 49,4 |
| 2154_03 | ≥ 1000 | 0,65 | 2,1 |
| | 1000 – 710 | 8,43 | 27,6 |
| | 710 – 500 | 5,13 | 16,8 |
| | ≤ 500 | 16,35 | 53,5 |

5 A medida que aumentaba el contenido de Arimoclamol, también lo hacía la fracción de material fino (por debajo de 500 μm), acompañada de una reducción en la cantidad de material más grande (por encima de 1000 μm). El ensayo y las sustancias relacionadas se realizaron en el tamaño medio de partícula (1000 - 710 μm) para evaluar cualquier degradación del arimoclamol que se hubiera producido durante el procesamiento de los gránulos, cuyos resultados se incluyen a continuación en la Tabla 24:

| Muestra | Corrida 1 | Corrida 2 | Media (n = 4) |
|------------------------------|-----------|-----------|---------------|
| 33% en peso de Aremoclamol_1 | 92,31 | 94,27 | 89.9 |
| 33% en peso de Aremoclamol_2 | 85,10 | 88,00 | |
| 50% en peso de Aremoclamol_1 | 98,09 | 98,92 | 98.3 |
| 50% en peso de Aremoclamol_2 | 97,88 | 98,47 | |
| 66% en peso de Aremoclamol_1 | 101,44 | 102,16 | 101.8 |
| 66% en peso de Aremoclamol_2 | 101,59 | 102,17 | |

10

Ninguna sustancia relacionada superior al 0,05 % del área de muestra se observó en cualquiera de las muestras analizadas.

15 *Microscopía IR de Gránulos.* Se empleó microscopía infrarroja (IR) para caracterizar la superficie de los gránulos. Los espectros promediados se registraron a partir de 5 gránulos para 33 % en peso de gránulos (710 - 500 μm), 50 % en peso de gránulos (710 - 500 μm) y 66 % en peso de gránulos (710 - 500 μm). La espectroscopía IR demostró que en todos los casos, la superficie de los gránulos es predominantemente C888, lo que sugiere que se ha logrado una buena cobertura del arimoclamol a través del procedimiento de extrusión por fusión en caliente.

20

A medida que aumentaba la cantidad de Arimoclamol en la formulación, también aumentaba la cantidad de Arimoclamol observada en la superficie de la formulación, como lo demuestra un aumento en la intensidad del pico relevante (aproximadamente 1590 cm^{-1}). Esto es consistente con una disminución de la cobertura de Arimoclamol por C888 a medida que aumenta el contenido de Arimoclamol, cuyas consecuencias probablemente sean un aumento en las velocidades de disolución observadas de la matriz insoluble en agua.

25

30 *Análisis MEB de muestras molidas antes y después de la disolución.* Fue realizada microscopía electrónica de barrido (MEB) en materiales en polvo antes y después de la disolución para las tres concentraciones de formulación y para todos los intervalos de tamaño de partículas de 710 a 500 μm , 1000 a 710 μm y $\geq 1000 \mu\text{m}$, con la excepción de < fracción de 500 μm .

En todos los casos, estos datos demostraron que el extruido molido se presenta predominantemente como una superficie ondulada continua, con partículas angulares discretas tanto incrustadas como en la superficie típicamente, estas partículas son consistentes con la presencia de Arimoclamol cristalino.

35

Se realizó microscopía electrónica de barrido (MEB) en gránulos después de haber sido sometidos a experimentos de disolución. En todos los casos, las partículas angulares (Arimoclamol cristalino) se habían disuelto de la superficie del gránulo dejando una matriz porosa insoluble en agua. Los gránulos parecieron volverse más porosos, con un aumento

ES 2 881 860 T3

en el contenido de arimoclamol. Esto sugiere que el Arimoclamol es capaz de disolverse de la matriz C888 para formar una vía tortuosa, lo que lleva a una liberación prolongada de Arimoclamol.

Resultados de disolución. Todos los gránulos se sometieron a experimentos de disolución. Se observó que la velocidad de disolución inicial de Arimoclamol aumentó al aumentar la carga del % en peso de Arimoclamol con un 66 % en peso que muestra la velocidad de disolución inicial más rápida y un 33 % en peso que muestra la velocidad de disolución inicial más lenta. También se puede ver que la velocidad de disolución depende de la fracción de tamaño de partícula con la fracción de tamaño de partícula de 500 - 710 µm que muestra la velocidad de disolución más rápida y la fracción de tamaño de partícula ≥ 1000 µm que muestra la velocidad de disolución más lenta. Véase la figura 17,

10

Tabla 25: Datos individuales para el intervalo de tamaño de partícula de 710 a 500 µm:

| | 33 % | | 50 % | | 66 % | |
|--------------|---------------------------|------|-------|-------|-------|-------|
| | % LC Arimoclamol disuelto | | | | | |
| Tiempo (min) | V1 | V2 | V3 | V4 | V5 | V6 |
| 0 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,1 | 0,1 | 0,1 |
| 15 | 31,1 | 288 | 55,8 | 53,0 | 818 | 78,6 |
| 30 | 38,6 | 36,6 | 70,7 | 67,3 | 93,9 | 91,4 |
| 45 | 43,8 | 41,8 | 78,5 | 74,9 | 98,2 | 96,2 |
| 60 | 47,6 | 45,9 | 83,1 | 79,8 | 100,1 | 98,5 |
| 90 | 51,3 | 49,7 | 86,8 | 83,7 | 99,1 | 98,2 |
| 120 | 56,9 | 55,4 | 91,1 | 88,3 | 100,6 | 100,0 |
| 150 | 64,2 | 61,1 | 95,2 | 92,9 | 102,8 | 102,4 |
| 180 | 62,7 | 61,4 | 94,1 | 91,6 | 99,9 | 99,6 |
| 210 | 66,2 | 64,7 | 95,9 | 93,5 | 100,8 | 100,6 |
| 240 | 69,2 | 67,8 | 97,5 | 95,0 | 101,6 | 101,3 |
| 270 | 71,4 | 69,9 | 98,4 | 96,0 | 101,8 | 101,0 |
| 300 | 73,4 | 72,0 | 99,1 | 96,9 | 102,1 | 101,7 |
| 360 | 78,1 | 76,6 | 101,4 | 99,0 | 103,5 | 103,0 |
| 420 | 80,7 | 79,3 | 102,2 | 99,8 | 103,8 | 103,2 |
| 480 | 82,1 | 80,6 | 101,7 | 99,4 | 102,8 | 102,3 |
| 540 | 84,3 | 84,6 | 104,2 | 101,7 | 104,9 | 104,4 |
| 600 | 87,7 | 86,5 | 104,6 | 101,9 | 102,3 | 102,2 |
| 660 | 90,5 | 89,1 | 103,2 | 100,6 | 104,1 | 103,3 |
| 720 | 90,6 | 89,8 | 105,3 | 102,0 | 105,3 | 103,9 |
| 780 | 92,5 | 93,0 | 107,0 | 103,0 | 106,2 | 105,0 |
| 840 | 94,2 | 94,9 | 109,0 | 104,1 | 107,1 | 106,1 |
| 900 | 96,0 | 97,3 | 110,5 | 105,9 | 107,6 | 106,6 |
| 960 | 97,1 | 98,3 | 110,5 | 106,2 | 109,1 | 108,1 |

Tabla 26: Datos individuales para el intervalo de tamaño de partícula de 1000 - 710 µm:

| | 33 % | | 50 % | | 66 % | |
|--------------|---------------------------|------|------|------|------|------|
| | % LC Arimoclamol disuelto | | | | | |
| Tiempo (min) | V1 | V2 | V3 | V4 | V5 | V6 |
| 0 | 0,1 | 0,3 | 0,1 | 0,1 | 0,4 | 0,4 |
| 15 | 22,1 | 25,6 | 42,8 | 31,3 | 56,1 | 44,2 |
| 30 | 28,8 | 31,8 | 56,8 | 42,4 | 73,0 | 60,7 |

ES 2 881 860 T3

| | 33 % | | 50 % | | 66 % | |
|--------------|---------------------------|------|-------|-------|-------|-------|
| | % LC Arimoclomol disuelto | | | | | |
| Tiempo (min) | V1 | V2 | V3 | V4 | V5 | V6 |
| 45 | 32,8 | 36,0 | 65,3 | 50,1 | 82,5 | 71,7 |
| 60 | 36,4 | 39,4 | 71,6 | 55,8 | 88,5 | 79,4 |
| 90 | 41,4 | 44,5 | 78,4 | 63,6 | 954 | 89,4 |
| 120 | 45,4 | 48,3 | 82,6 | 69,1 | 98,4 | 94,7 |
| 150 | 49,1 | 51,3 | 85,7 | 73,2 | 100,2 | 97,9 |
| 180 | 51,6 | 54,2 | 88,1 | 76,3 | 101,2 | 99,9 |
| 210 | 54,3 | 56,7 | 89,6 | 79,0 | 101,9 | 101,0 |
| 240 | 56,4 | 58,9 | 91,2 | 81,2 | 102,4 | 101,8 |
| 270 | 58,7 | 61,1 | 92,4 | 83,3 | 103,0 | 102,6 |
| 300 | 61,0 | 63,2 | 93,7 | 85,0 | 103,1 | 103,0 |
| 360 | 64,8 | 67,0 | 95,7 | 88,0 | 104,0 | 103,8 |
| 420 | 68,2 | 70,6 | 97,5 | 90,8 | 105,0 | 104,9 |
| 480 | 71,3 | 73,9 | 99,5 | 93,1 | 106,1 | 105,7 |
| 540 | 73,9 | 76,7 | 101,0 | 95,4 | 107,3 | 106,7 |
| 600 | 76,0 | 78,9 | 102,4 | 97,2 | 108,0 | 107,5 |
| 660 | 78,0 | 80,9 | 103,5 | 98,9 | 108,9 | 108,2 |
| 720 | 79,5 | 82,6 | 104,5 | 100,2 | 109,6 | 108,9 |
| 780 | 81,4 | 84,3 | 105,6 | 101,6 | 110,1 | 109,5 |
| 840 | 82,9 | 85,8 | 105,9 | 102,5 | 110,4 | 109,9 |
| 900 | 84,4 | 87,4 | 106,5 | 103,4 | 110,6 | 110,3 |
| 960 | 84,5 | 87,5 | 105,6 | 103,0 | 109,4 | 109,8 |

Tabla 27: Datos individuales para el intervalo de tamaño de partícula de $\geq 1000 \mu\text{m}$:

| | 33 % | | 50 % | | 66 % | |
|--------------|---------------------------|------|------|------|-------|-------|
| | % LC Arimoclomol disuelto | | | | | |
| Tiempo (min) | V1 | V2 | V3 | V4 | V5 | V6 |
| 0 | 0,3 | -0,1 | -0,3 | -0,3 | -0,3 | -0,3 |
| 15 | 16,3 | 18,5 | 28,5 | 28,3 | 58,8 | 51,5 |
| 30 | 20,7 | 23,8 | 39,5 | 38,3 | 77,3 | 69,0 |
| 45 | 23,9 | 27,8 | 47,1 | 45,0 | 86,4 | 79,0 |
| 60 | 26,5 | 30,4 | 52,9 | 50,6 | 92,0 | 85,8 |
| 90 | 29,7 | 34,6 | 61,1 | 57,8 | 97,2 | 92,4 |
| 120 | 32,6 | 37,8 | 66,9 | 63,0 | 99,7 | 95,9 |
| 150 | 34,8 | 40,8 | 71,3 | 66,7 | 101,3 | 98,0 |
| 180 | 36,8 | 43,1 | 74,6 | 69,4 | 102,2 | 99,6 |
| 210 | 38,7 | 45,5 | 77,4 | 71,6 | 103,2 | 100,7 |
| 240 | 40,3 | 47,5 | 79,5 | 73,6 | 103,7 | 101,7 |
| 270 | 41,9 | 49,4 | 81,4 | 75,2 | 104,1 | 102,4 |
| 300 | 43,4 | 51,3 | 82,9 | 76,6 | 104,4 | 102,9 |

| | 33 % | 50 % | 66 % | | | |
|--------------|---------------------------|------|------|------|-------|-------|
| | % LC Arimocломол disuelto | | | | | |
| Tiempo (min) | V1 | V2 | V3 | V4 | V5 | V6 |
| 360 | 46,3 | 54,5 | 85,0 | 78,8 | 104,7 | 103,3 |
| 420 | 48,5 | 57,3 | 86,6 | 80,6 | 104,8 | 103,9 |
| 480 | 51,0 | 60,1 | 88,1 | 82,2 | 105,0 | 104,0 |
| 540 | 53,3 | 62,6 | 89,4 | 83,6 | 105,4 | 104,6 |
| 600 | 55,9 | 65,3 | 90,8 | 85,1 | 105,9 | 105,1 |
| 660 | 58,5 | 68,1 | 92,3 | 86,5 | 106,6 | 105,7 |
| 720 | 60,7 | 71,0 | 93,6 | 88,2 | 107,6 | 106,6 |
| 780 | 62,6 | 73,4 | 95,1 | 89,9 | 109,0 | 107,7 |
| 840 | 64,1 | 75,2 | 96,3 | 92,0 | 111,0 | 108,5 |
| 900 | 65,7 | 76,7 | 96,7 | 94,8 | 112,8 | 110,4 |
| 960 | 66,8 | 78,0 | 97,0 | 93,8 | 111,6 | 109,2 |

Ejemplo 4: Pruebas in vivo de la formulación de liberación controlada de arimocломол

La formulación de liberación modificada según la presente divulgación se prueba en estudios de PK de PO de minicerdos machos de Gottingen con 1 artículo de prueba (arimocломол) en un estudio cruzado de 5 vías: uno con la formulación actual y 4 formulaciones modificadas.

Los estudios en vida se llevan a cabo en los laboratorios Charles River, Reino Unido, y se realizan según estándares que no cumplen con las BPL (Buenas Prácticas Laboratoriales). Niveles de dosis por confirmar.

N=2 minicердо por condición (10 minicерdos en total), minicердо macho de Göttingen. Los animales se dejan en ayunas antes del estudio. Puntos de tiempo PO: 0 (predosis), 25 min, 45 min, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas (10 sangrados).

El plasma se genera por centrifugación tan pronto como sea prácticamente posible después de la recolección y el plasma resultante se almacena a aproximadamente -80 °C hasta su envío a XenoGesis Ltd. en hielo seco para bioanálisis cuantitativo bajo un protocolo separado.

Bioanálisis cuantitativo por LC-MS/MS de todas las muestras de plasma del estudio (100 muestras de estudio más análisis de dosis según sea necesario y blancos). Las muestras de plasma se preparan mediante precipitación de proteínas. Pesajes precisos separados (hasta 0,01 mg) del compuesto de investigación para STD y QC.

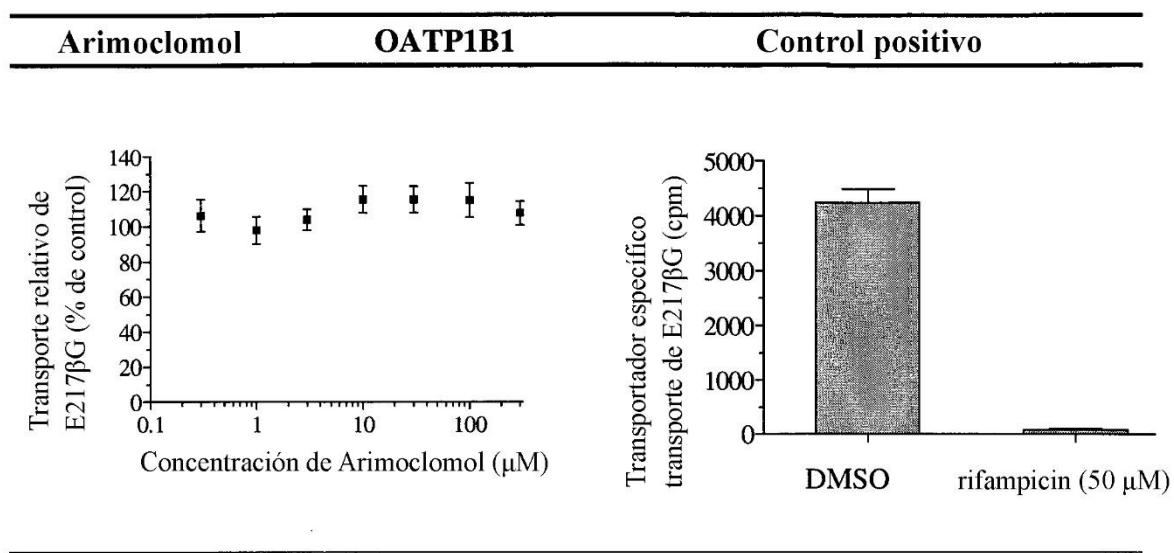
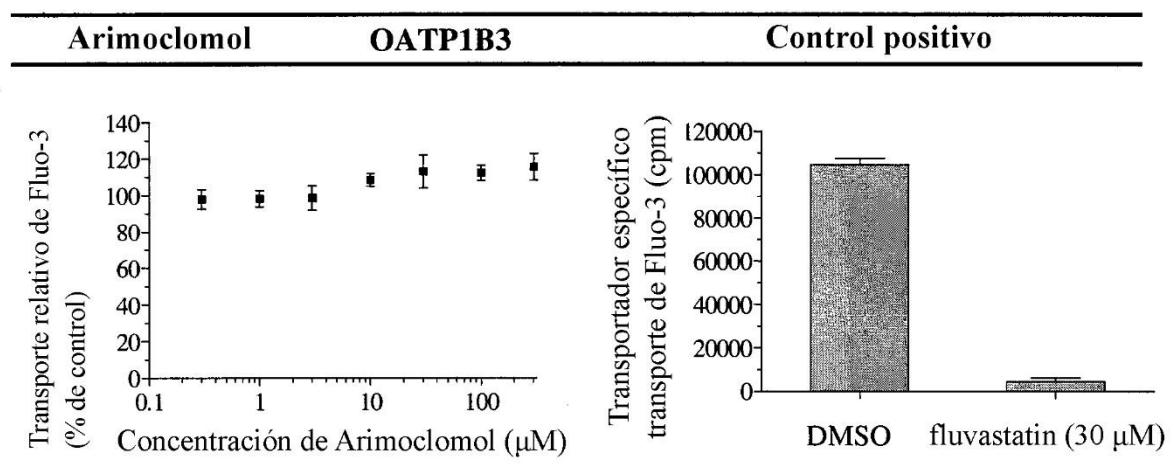
Los valores medios de Cmax y ABC (Área Bajo la Curva) se pueden determinar mediante procedimientos convencionales, véase, por ejemplo, Cudkowicz y col., Muscle & Nerve, Julio 2008, p. 837-844).

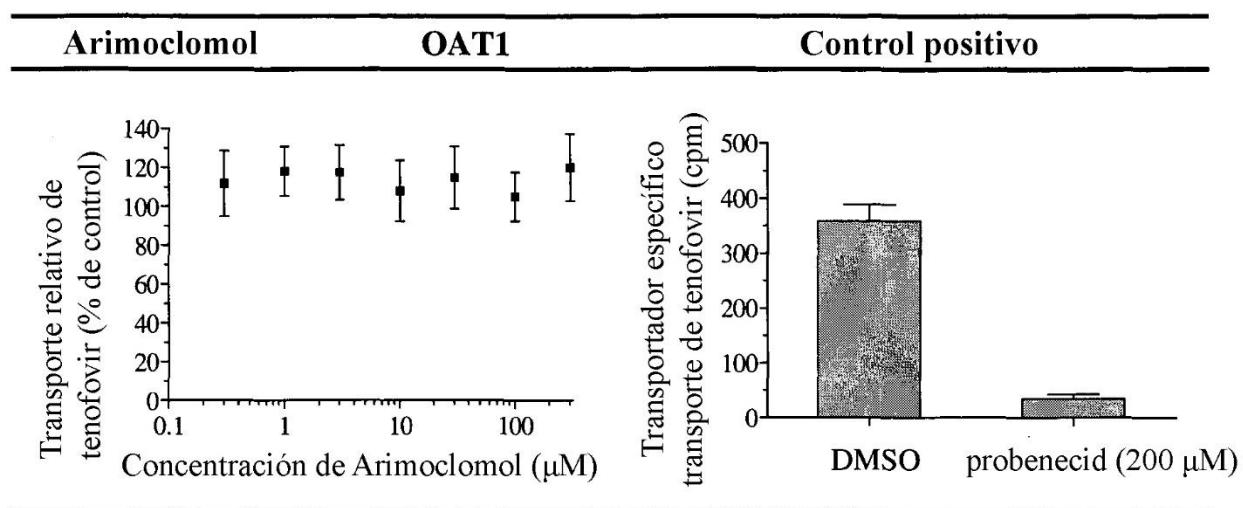
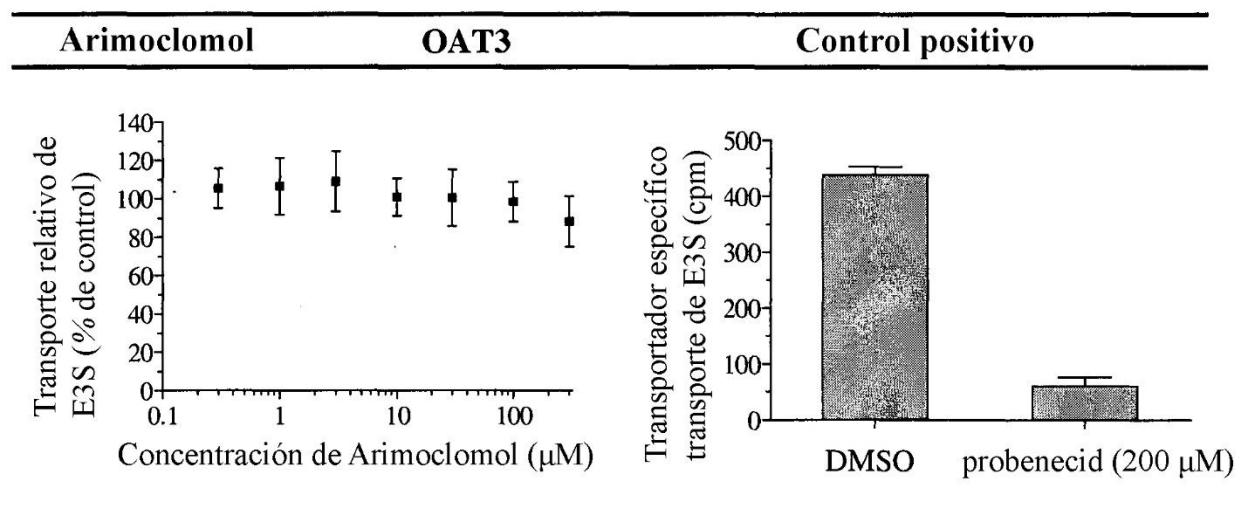
El ABC, Tmax y Cmax se pueden determinar como se describe, por ejemplo, en EP 2 481 400 B1.

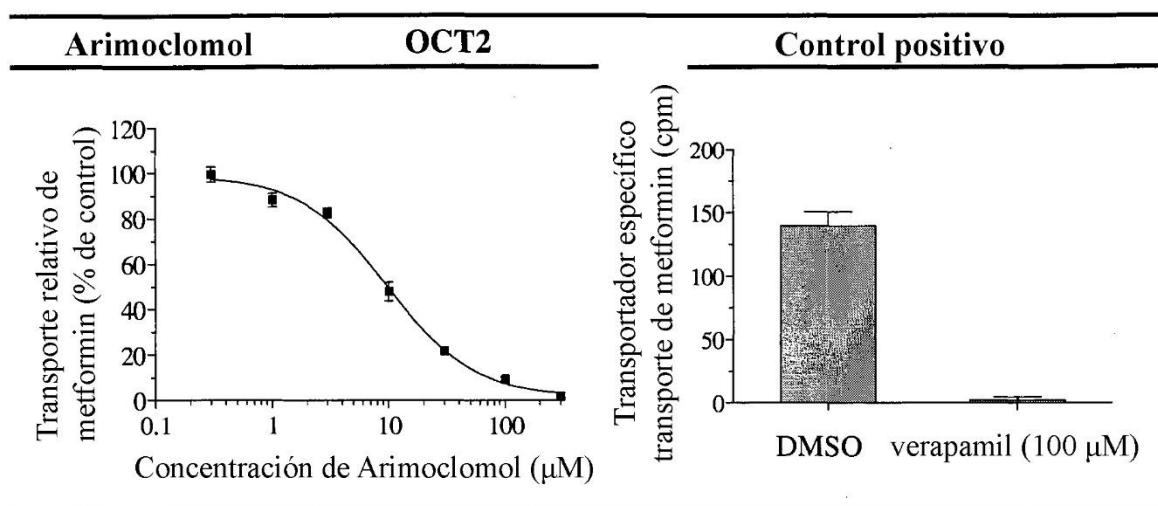
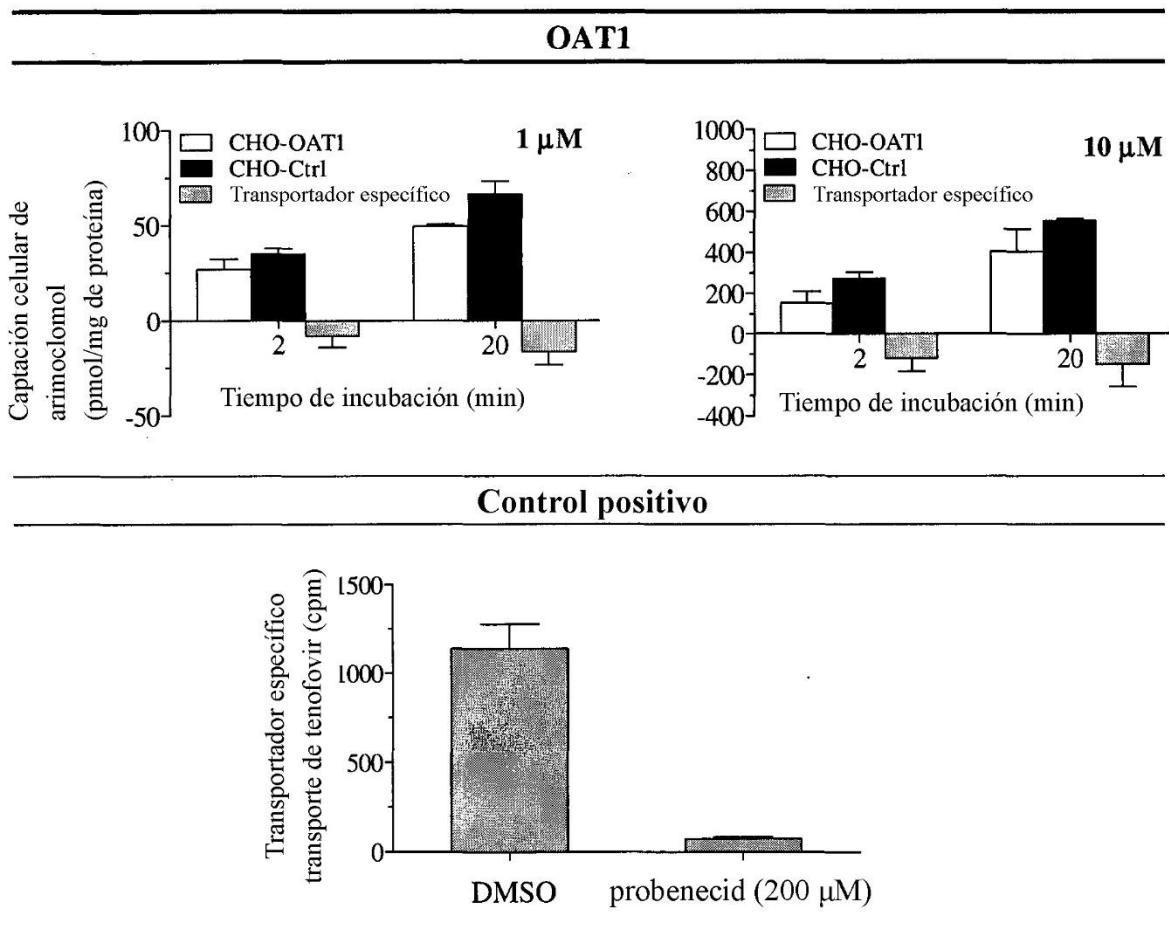
REIVINDICACIONES

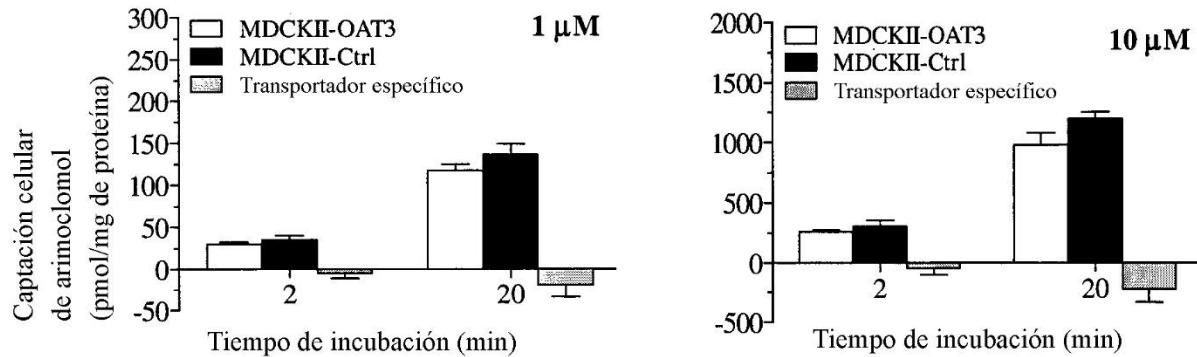
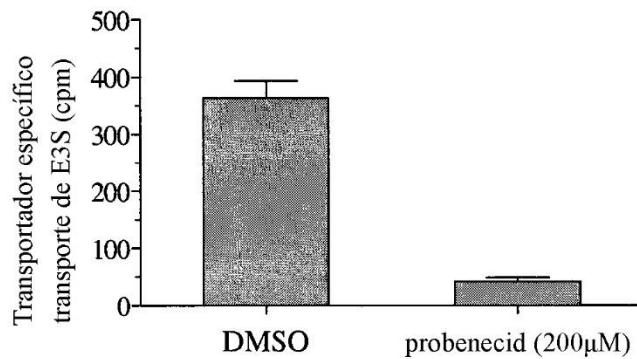
1. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada que es una forma de dosificación oral que comprende
 - a. un ingrediente farmacéutico activo seleccionado de entre cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo, sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo, y
 - b. un excipiente que controla la liberación que proporciona una liberación prolongada de dicho ingrediente farmacéutico activo en comparación con una cantidad equivalente de cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo, sus estereoisómeros y sales de adición de ácido del mismo administrados mediante una forma de dosificación oral de liberación inmediata y/o por inyección intravenosa en bolo.
2. La formulación farmacéutica según la reivindicación 1, donde dicha formulación reduce Cmax, y
 - i) donde Cmax se reduce en un factor de al menos 10 %, como un factor de al menos 20 %, como un factor de al menos 30 %, como un factor de al menos 40 %, como un factor de al menos 50 %, como un factor de al menos 60 %, como un factor de al menos 70 %, como un factor de al menos 80 %, como un factor de al menos 90 %, como un factor de al menos 100 %.
 - ii) donde Cmax se reduce mientras se mantiene la exposición al ingrediente farmacéutico activo y/o ABC;
 - iii) donde Cmax se reduce en relación con la exposición total proporcionada expresada por el área bajo la curva (ABC); y/o
 - iv) donde Cmax es menor que la inhibición semi-máxima (IC50) del ingrediente farmacéutico activo para OCT2.
3. La formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha formulación debe ser administrada una vez al día o dos veces al día.
4. La formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, cuya formulación
 - i) tiene una velocidad de disolución del 85 % del ingrediente farmacéutico activo liberado en un plazo de 3 a 5 horas,
 - o
 - ii) tiene una velocidad de disolución del 85 % del ingrediente farmacéutico activo liberado después de al menos 6 horas.
5. La formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha formulación comprende una matriz interna y al menos un recubrimiento externo, comprendiendo dicha matriz interna el ingrediente farmacéutico activo.
6. La formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde dicha formulación es una esfera recubierta que comprende un sustrato de esfera interna y un recubrimiento externo que comprende una o más capas individuales, donde dicho recubrimiento externo comprende el ingrediente farmacéutico activo.
7. La formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde dicha formulación está en forma de gránulos de liberación prolongada que comprenden cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo, sus estereoisómeros y las sales de adición de ácido del mismo, y un excipiente que controla la liberación.
8. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho ingrediente farmacéutico activo se selecciona de entre el grupo que consiste en:
 - a. el racemato de cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo,
 - b. un estereoisómero ópticamente activo de cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo,
 - c. un enantiómero de cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo,
 - d. cloruro de (+)-R-N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo,
 - e. cloruro de (-)-(S)-N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo,
 - f. una sal de adición de ácido de cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo,
 - g. citrato de cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo,
 - h. maleato de cloruro de N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo,
 - i. citrato de cloruro de (+)-R-N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo;
 - j. citrato de cloruro de (-)-(S)-N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo;
 - k. maleato de cloruro de (+)-R-N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo; y
 - l. maleato de cloruro de (-)-(S)-N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo.
9. La formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho ingrediente farmacéutico activo es citrato del cloruro de (+)-R-N-[2-hidroxi-3-(1-piperidinil)-propoxi]-piridin-1-óxido-3-carboximidoílo.
10. La formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha formulación comprende, separadamente o juntos, uno o más ingredientes farmacéuticos activos adicionales.

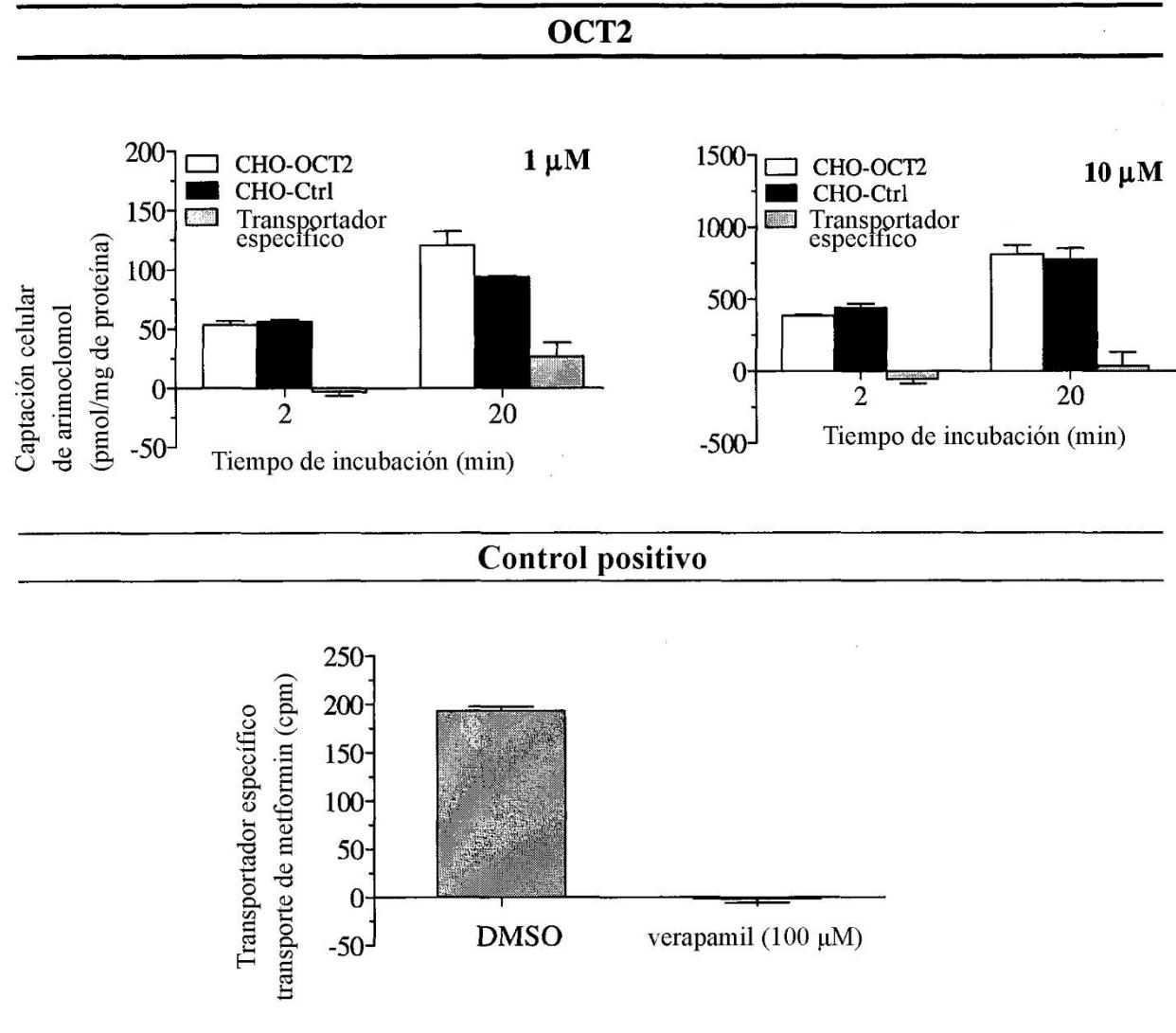
- 5 11. La formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso como un medicamento donde la inhibición de OCT2 por el ingrediente farmacéutico activo se reduce en un individuo seleccionado de entre el grupo que consiste en un paciente pediátrico; un paciente que presenta aumento de la creatinina sérica; y un paciente que tiene una enfermedad seleccionada entre una enfermedad renal (nefropatía) que incluye nefropatía no inflamatoria (nefrosis) y nefropatía inflamatoria (nefritis); diabetes mellitus tipo I y diabetes mellitus tipo II e hipertensión.
- 10 12. La formulación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad pediátrica, una enfermedad por almacenamiento lisosómico (EAL) o esclerosis lateral amiotrófica (ELA).
- 15 13. La formulación farmacéutica para su uso según la reivindicación 12, donde dicha enfermedad por almacenamiento lisosómico se selecciona de entre el grupo que consiste en trastornos por almacenamiento de lípidos (o lipidosis) que incluyen esfingolipidosis, gangliosidosis y leucodistrofias; mucopolisacaridosis, trastornos por almacenamiento de glucoproteínas (o glucoproteinosis) y mucolipidosis.

**Figura 1****Figura 2**

**Figura 3****Figura 4**

**Figura 5****Figura 6**

OAT3**Control positivo****Figura 7**

**Figura 8**

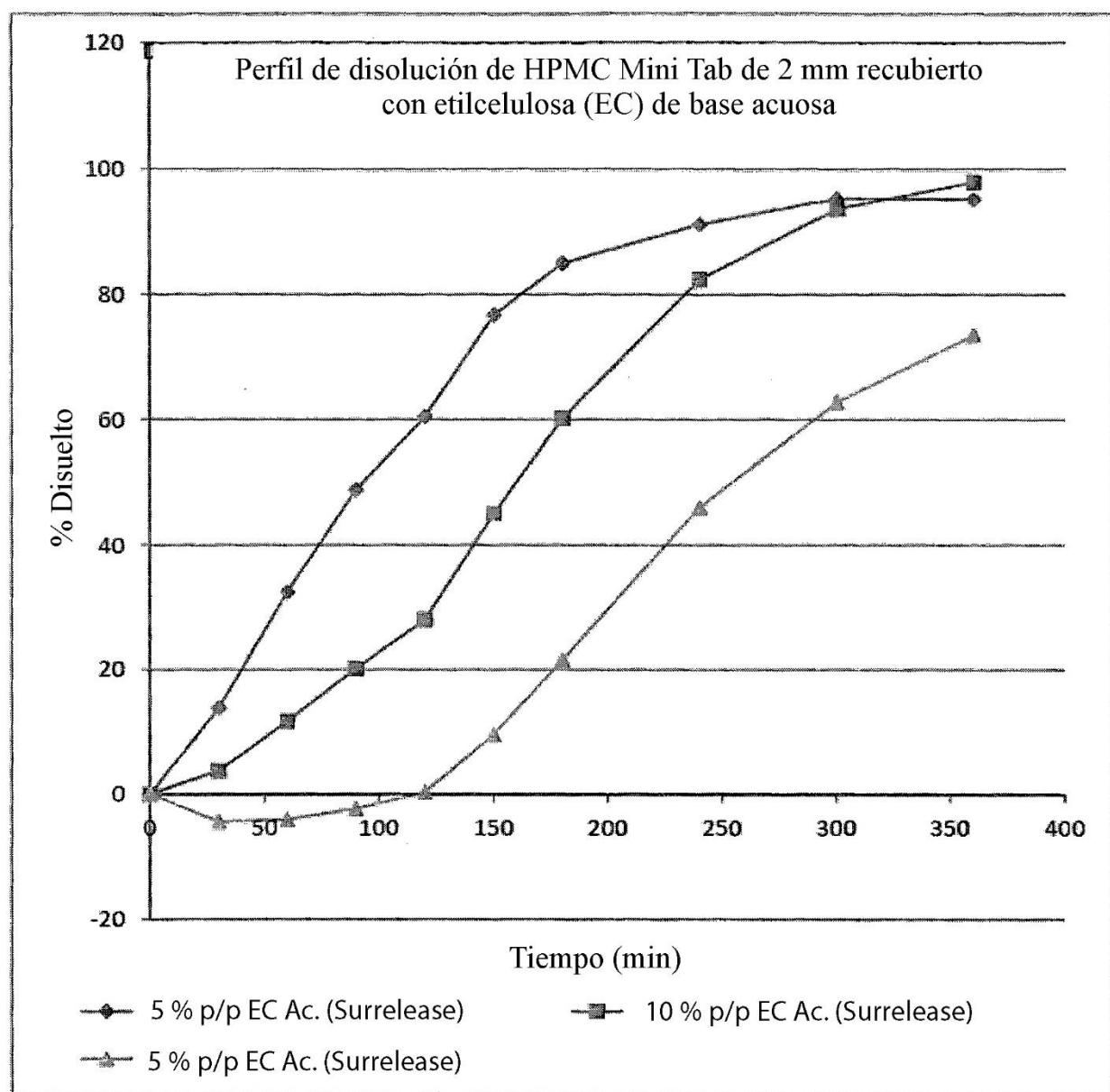


Figura 9

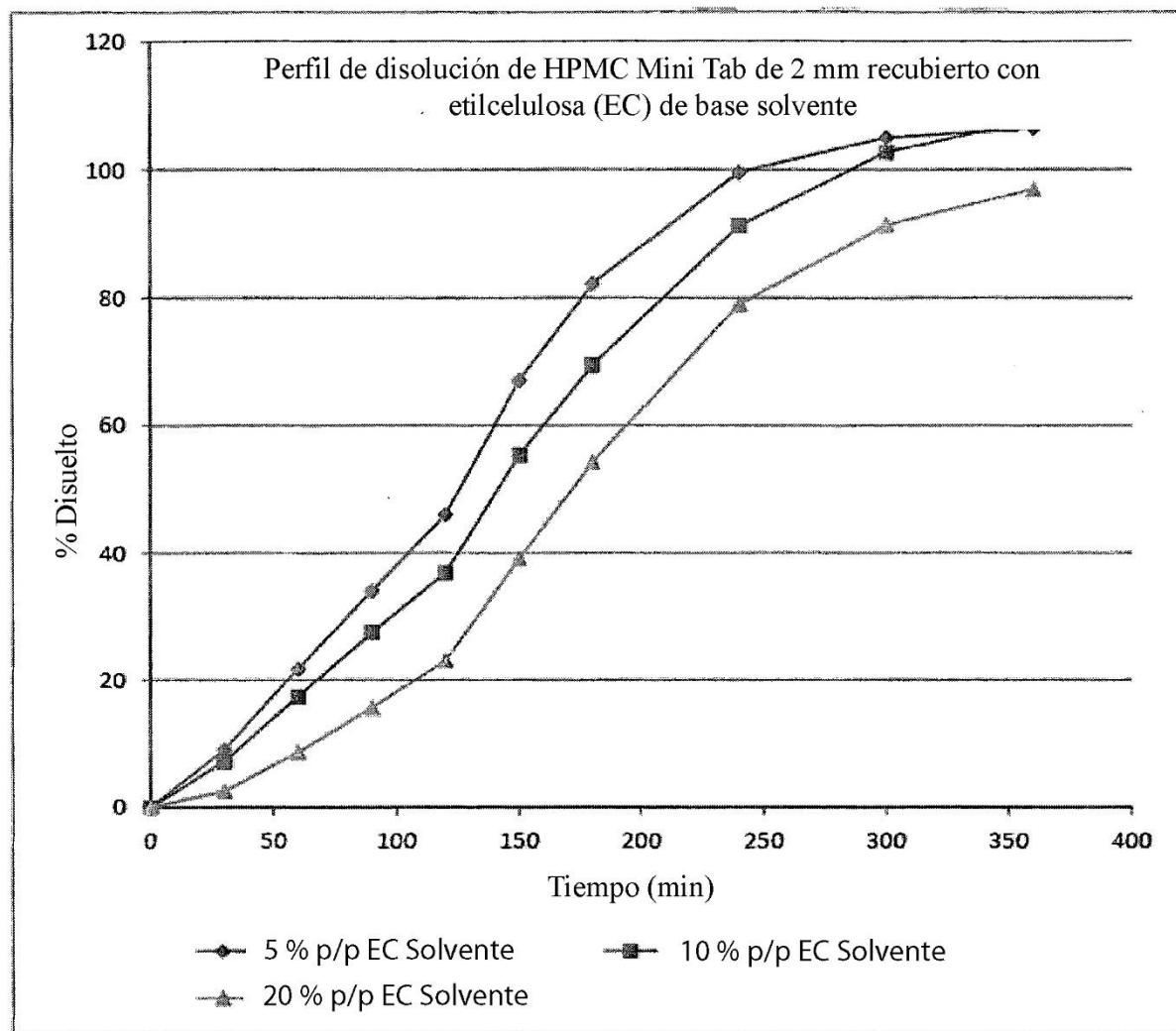


Figura 10

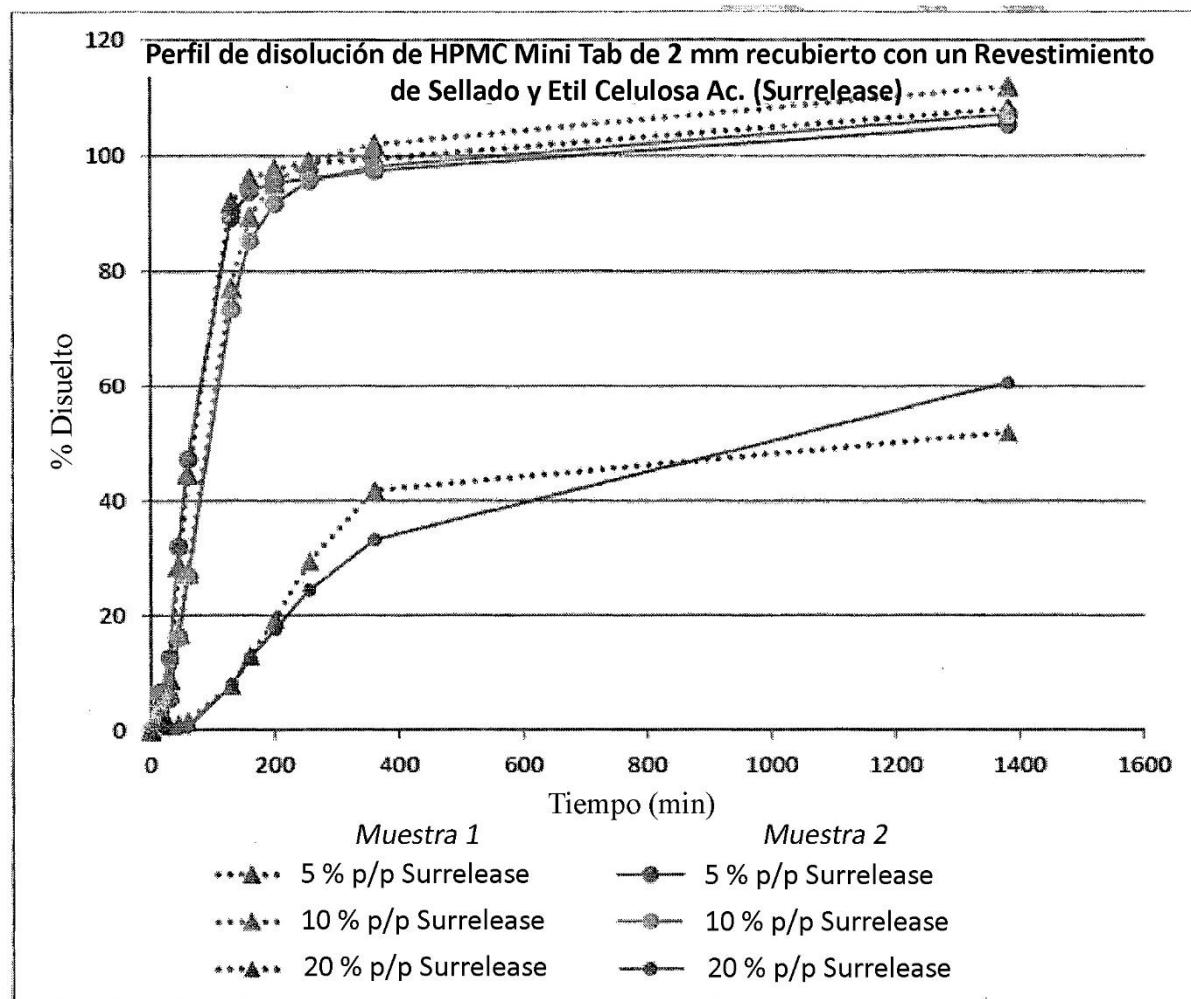


Figura 11

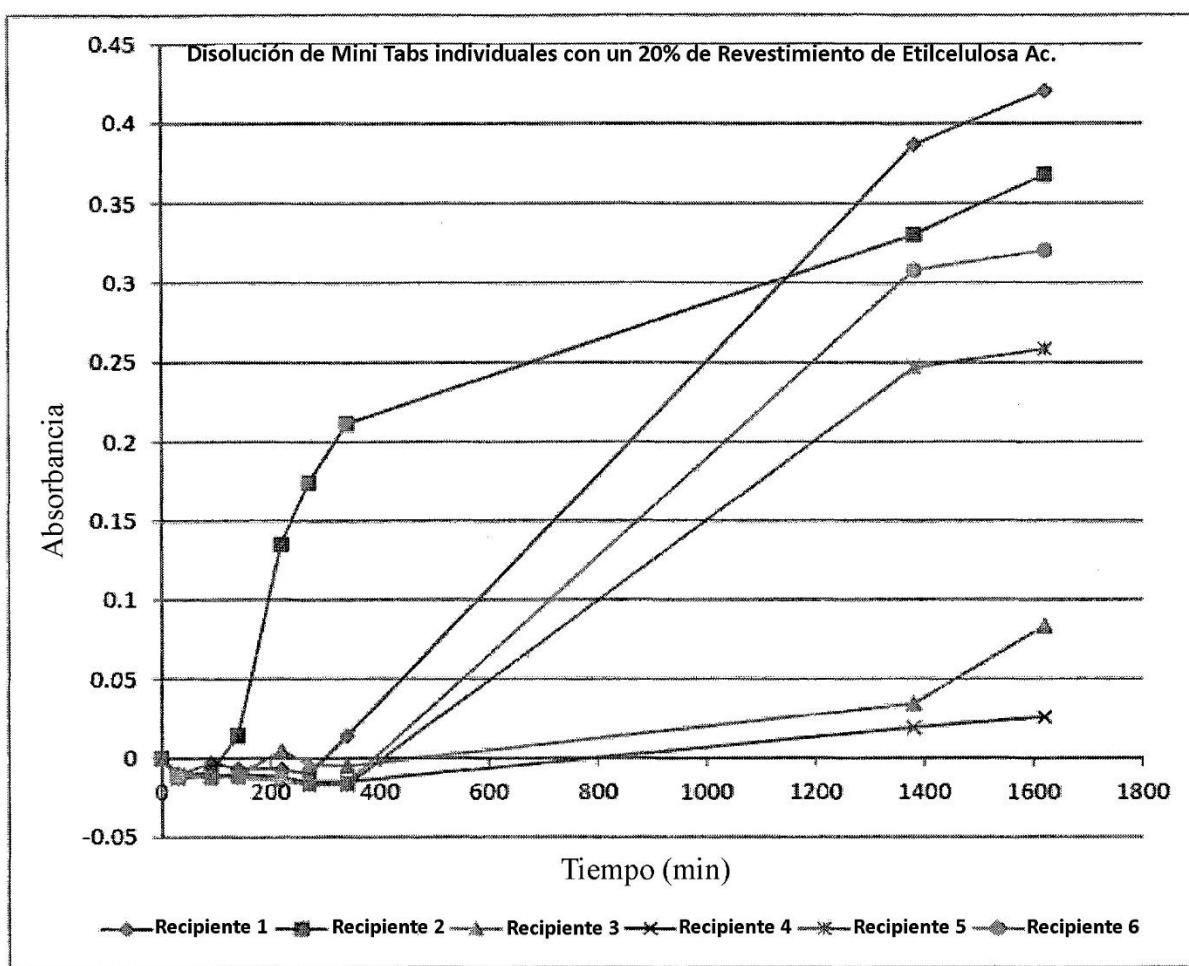


Figura 12

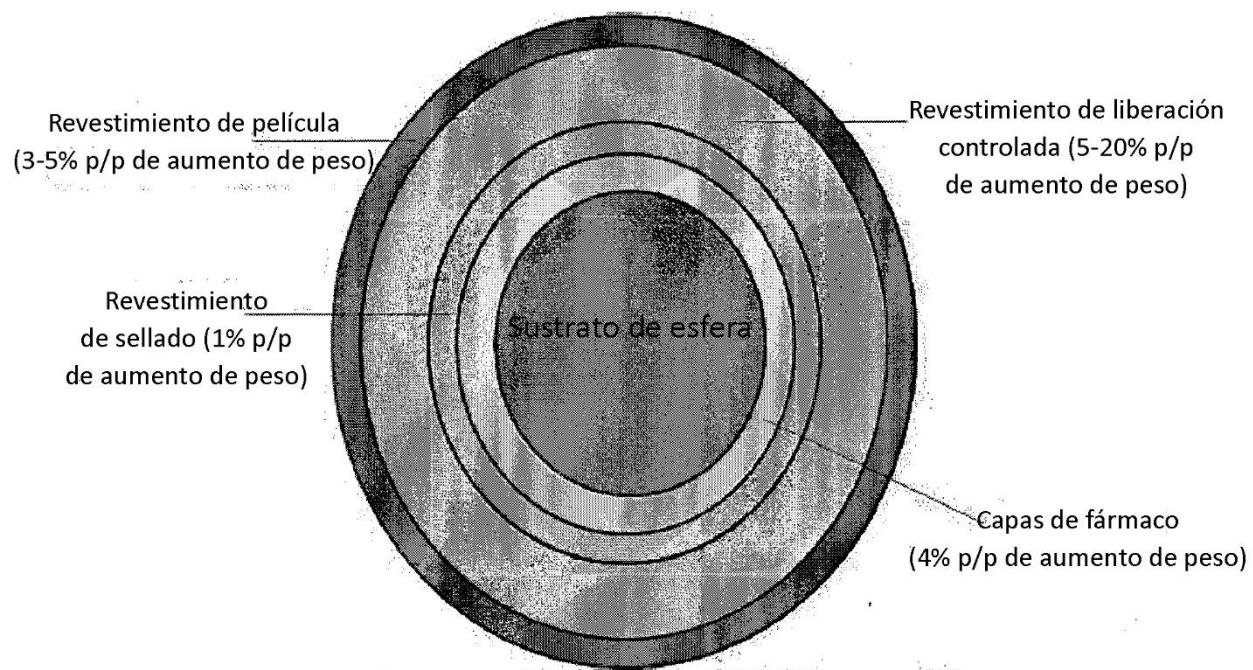


Figura 13

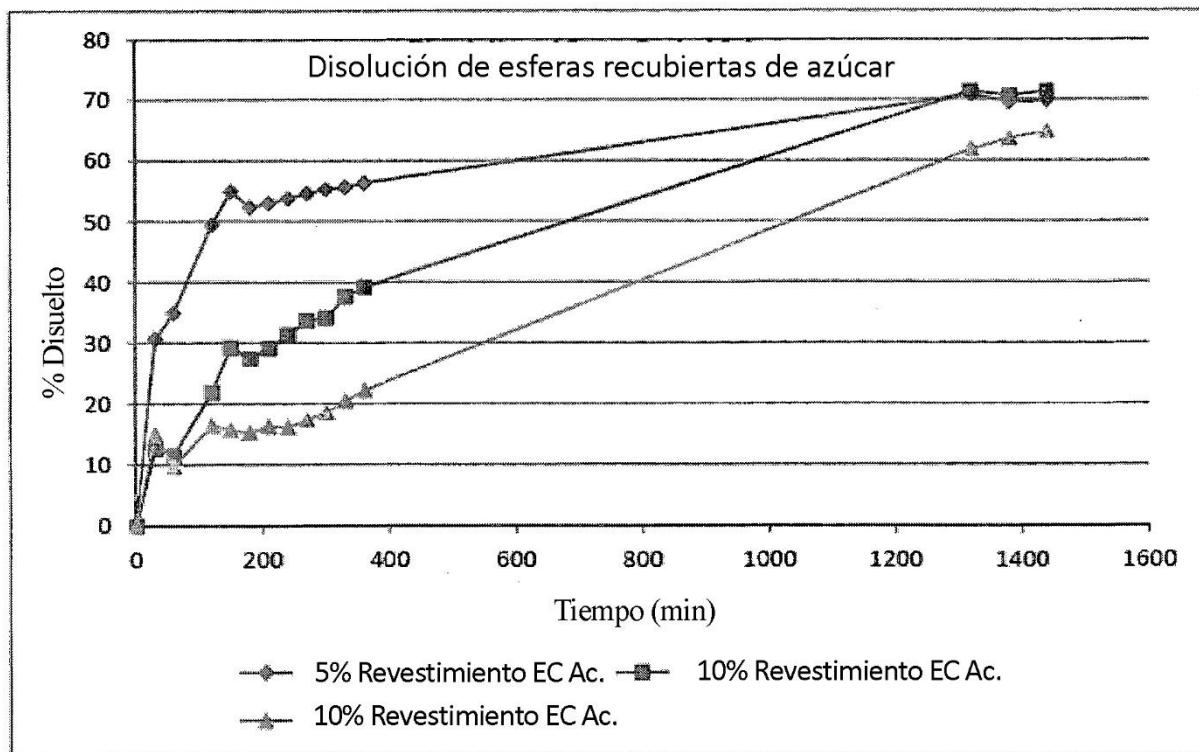
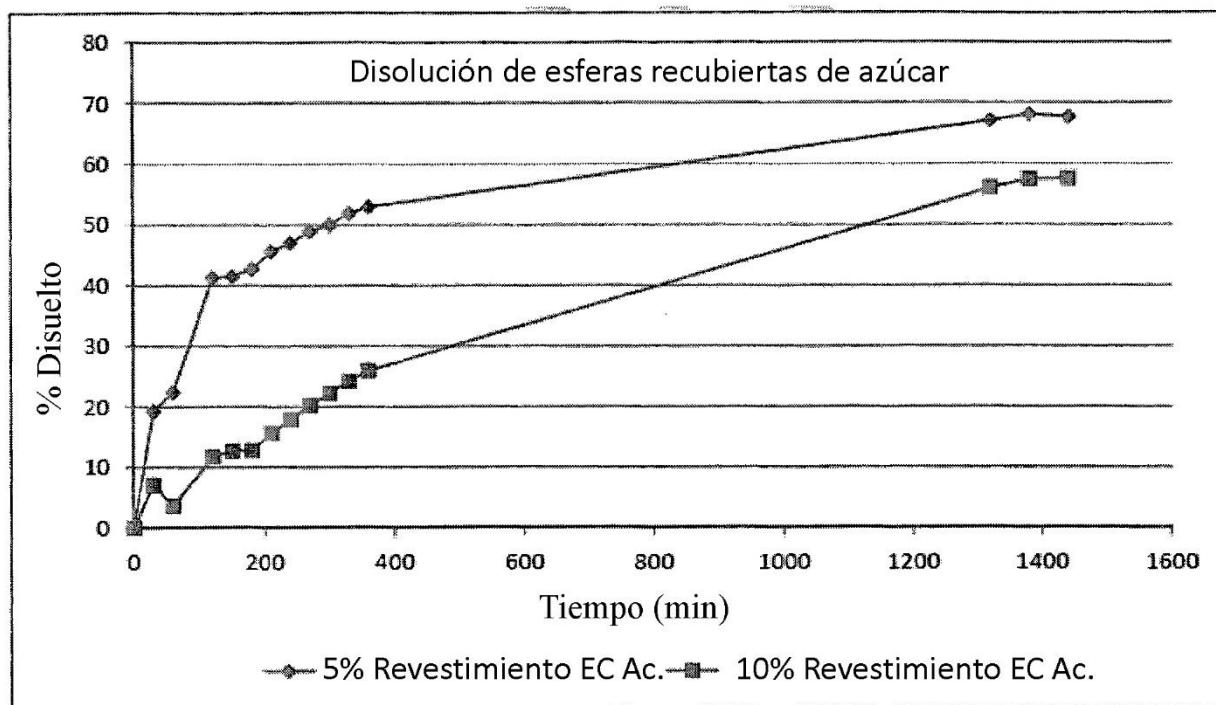
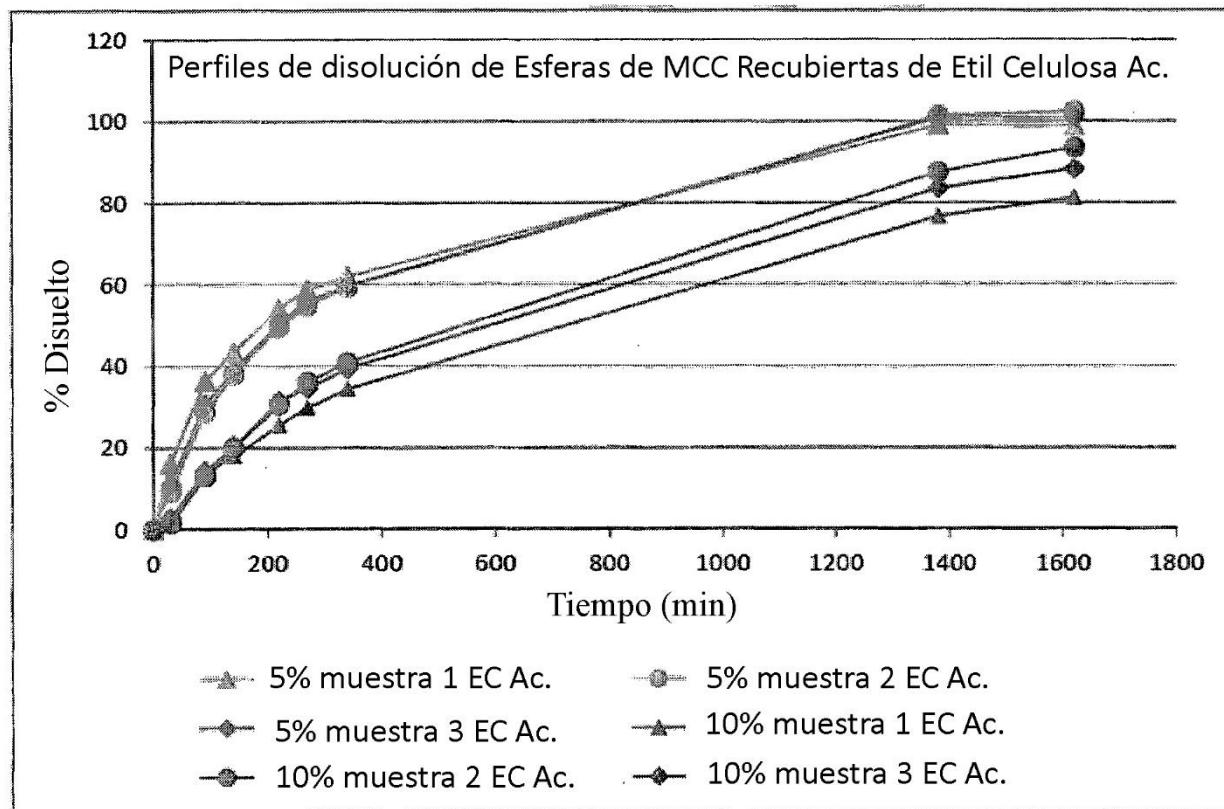


Figura 14

**Figura 15****Figura 16**

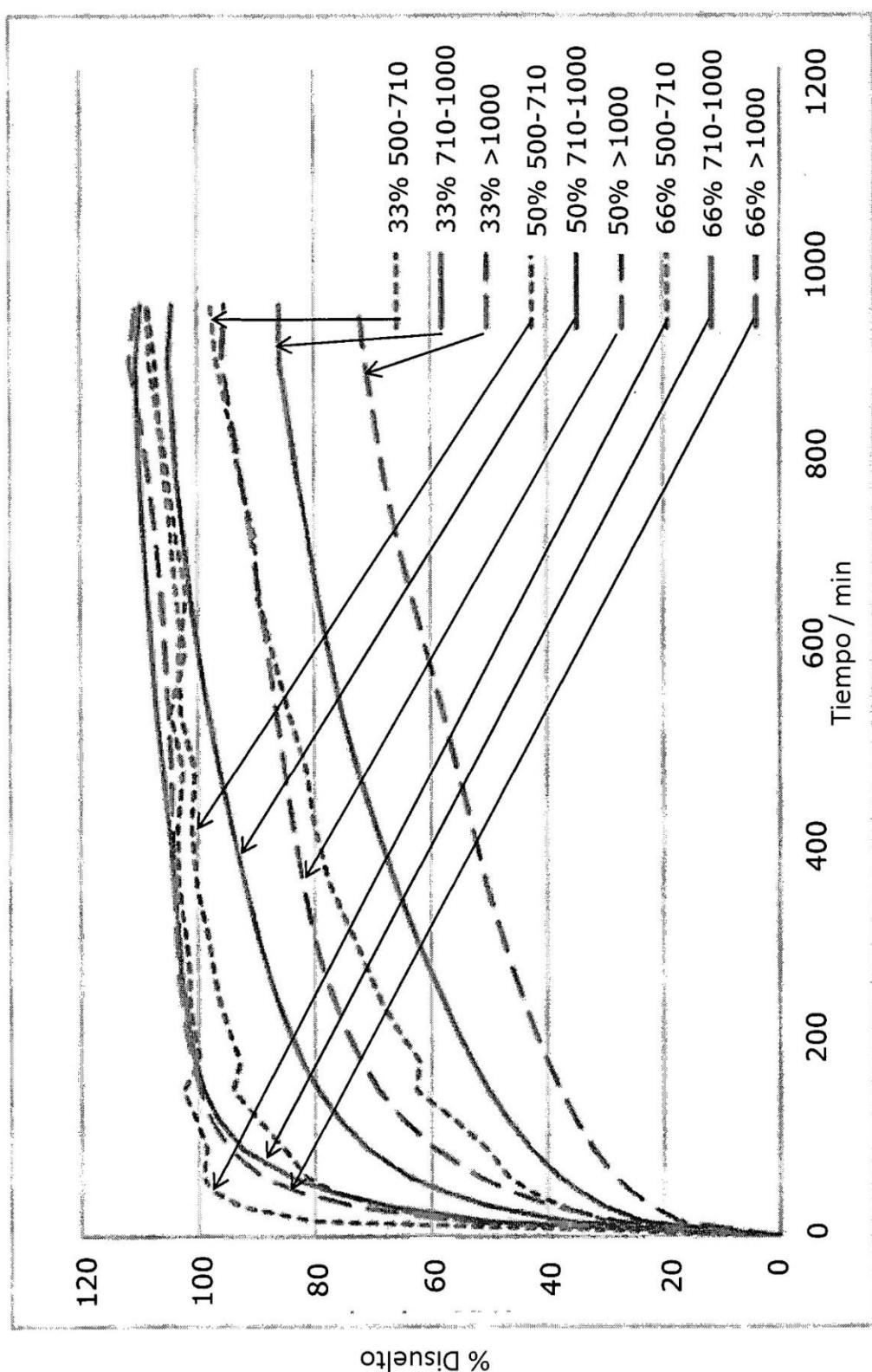


Figura 17