



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 347 633**

② Número de solicitud: 200990013

⑤ Int. Cl.:
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **05.03.2008**

⑩ Prioridad: **06.03.2007 EP 07384018**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **02.11.2010**

Fecha de la concesión: **29.08.2011**

④ Fecha de anuncio de la concesión: **08.09.2011**

④ Fecha de publicación del folleto de la patente:
08.09.2011

⑦ Titular/es: **LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.**
Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221E
08041 Barcelona, ES

⑦ Inventor/es: **Santanach, Delisau, Ángel y**
Casadevall Pujals, Gemma

⑦ Agente: **Carpintero López, Mario**

⑤ Título: **Formulación farmacéutica que comprende un compuesto receptor CB₁ en una solución sólida y/o dispersión sólida.**

⑤ Resumen:

Formulación farmacéutica que comprende un compuesto receptor CB₁ en una solución sólida y/o dispersión sólida. La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende piperidin-1-ilamida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico como racemato o enantiómero (R) y (S) o sus mezclas en una solución sólida y/o dispersión sólida.

ES 2 347 633 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Formulación farmacéutica que comprende un compuesto receptor CB₁ en una solución sólida y/o dispersión sólida.

5 **Objeto de la invención**

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende piperidin-1-ilamida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico como racemato o enantiómero (R) y (S) o sus mezclas en una solución sólida y/o dispersión sólida.

10 **Breve descripción de la invención**

Los cannabinoides son compuestos, que se derivan de la planta *Cannabis sativa* que se conoce comúnmente como marihuana. El compuesto químico más activo de los cannabinoides que se produce de manera natural es el tetrahidro-cannabinol (THC), particularmente Δ^9 -THC.

Estos cannabinoides que se producen de manera natural así como sus análogos sintéticos promueven sus efectos fisiológicos por medio de la unión a receptores acoplados a G específicos; los denominados receptores cannabinoides.

Actualmente, se han identificado y clonado dos tipos distintos de receptores que se unen tanto a los cannabinoides que se producen de manera natural como a los sintéticos. Estos receptores, que se denominan CB₁ y CB₂ participan en una variedad de procesos fisiológicos o fisiopatológicos en seres humanos y animales, por ejemplo procesos relacionados con el sistema nervioso central, sistema inmunitario, sistema cardiovascular, sistema endocrino, sistema respiratorio, el tracto gastrointestinal o con la reproducción, tal como se describe por ejemplo, por Hollister, Pharm. Rev. 38, 1986, 1-20; Reny y Singha, Prog. Drug. Res., 36, 71-114, 1991; Consroe y Sandyk, en Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology y Neurophysiology, 459, Murphy L. y Barthe A. Eds., CRC Press, 1992.

Por tanto, los compuestos que tienen una alta afinidad de unión para estos receptores cannabinoides y que son adecuados para modular estos receptores son útiles para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos relacionados con los receptores cannabinoides.

En particular, el receptor CB₁ participa en muchos trastornos relacionados con la ingesta de alimentos diferentes tales como la bulimia u obesidad, incluyendo la obesidad asociada a la diabetes tipo II (diabetes no insulino dependiente) y por tanto, pueden usarse compuestos adecuados para regular este receptor para la profilaxis y/o el tratamiento de estos trastornos.

También la dislipidemia, el síndrome metabólico (ambos en sus aspectos dependientes del peso o independientes del peso) y la diabetes tipo II han aumentado en importancia para la sanidad pública a lo largo de las últimas décadas, especialmente para los países desarrollados o en vías de desarrollo, probablemente debido a un aumento marcado demoscópicamente en la proporción de miembros de la población obesos o con sobrepeso o en la edad promedio.

Los compuestos según la fórmula (I), (Ia) o (Ib) (también conocidos como piperidin-1-ilamidas del ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico como racemato y sus enantiómeros (S) y (R)) se describen junto con formas para su síntesis, sus puntos de fusión y su actividad biológica en las solicitudes WO 2005/077911 A1 (racemato), WO 2007/09686 A2 (enantiómero (S)) y WO 2007/09695 A1 (enantiómero (R)) respectivamente; incluyéndose el contenido de estas publicaciones en la presente por referencia. Estos compuestos demostraron ser compuestos y/o aglutinantes CB₁ con actividad antiobesidad y/o compuestos que tienen un efecto reductor en los niveles de triglicéridos en sangre en modelos *in vivo*. Por tanto, estos compuestos según las fórmulas (I), (Ia) y (Ib) mostraron efectos claros especialmente dando a entender un gran potencial para el tratamiento o la prevención de la obesidad, la dislipidemia, el síndrome metabólico (tanto en sus aspectos dependientes del peso o independientes del peso) y/o la diabetes tipo II.

Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas adecuadas para estos compuestos. Ya que estos compuestos tienen una tendencia a no ser altamente solubles, este aspecto (importante cuando se trata con composiciones farmacéuticas especialmente aquellas adecuadas para permitir la absorción del principio activo a través de una mucosa o de una membrana biológica, especialmente para composiciones farmacéuticas para administración oral) en ciertas circunstancias terapéuticas necesita una mejora.

De acuerdo con lo anterior, sería deseable encontrar una formulación o una ruta para lograr una formulación en la que el principio activo se liberaría en un medio acuoso -simulando aplicación oral- con una velocidad de solución más alta que la que se ve con el principio activo solo. Especialmente, sería deseable tener una alta velocidad de solución en un medio acuoso como ácido clorhídrico 0,1 N -simulando el ácido gástrico- en los primeros 10 a 30 minutos como más del doble de la que se ve en el principio activo a disolverse. Lo más de preferencia son deseables velocidades de solución incluso más altas en los primeros 10 a 30 minutos.

Además sería deseable encontrar una formulación o una ruta para lograr una formulación en la que cuanto más tarde sea la administración oral en un modelo *in vivo* el principio activo se encontraría en plasma sanguíneo con una concentración mucho más alta (medida como AUC_{0-t}) y/o alcanzando T_{máx} mucho más rápida comparada con el principio activo sólo.

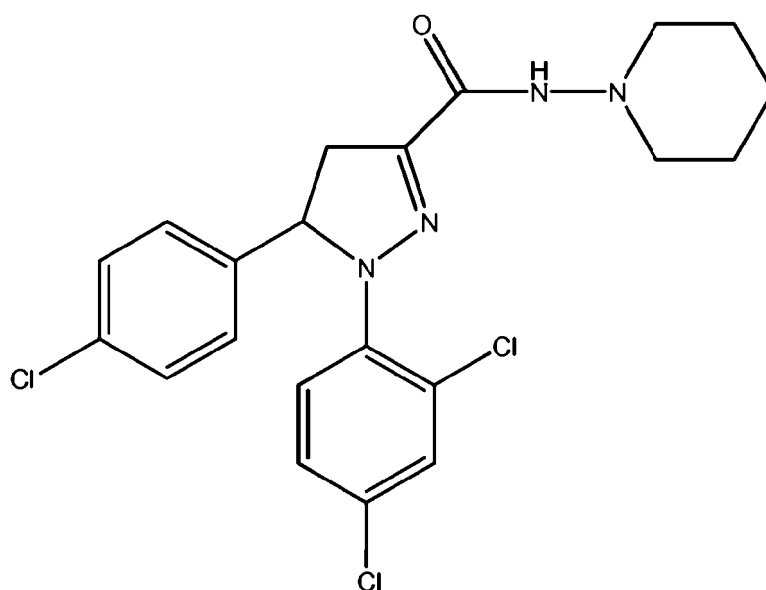
ES 2 347 633 B1

Sería incluso más deseable encontrar una formulación o una ruta para lograr una formulación

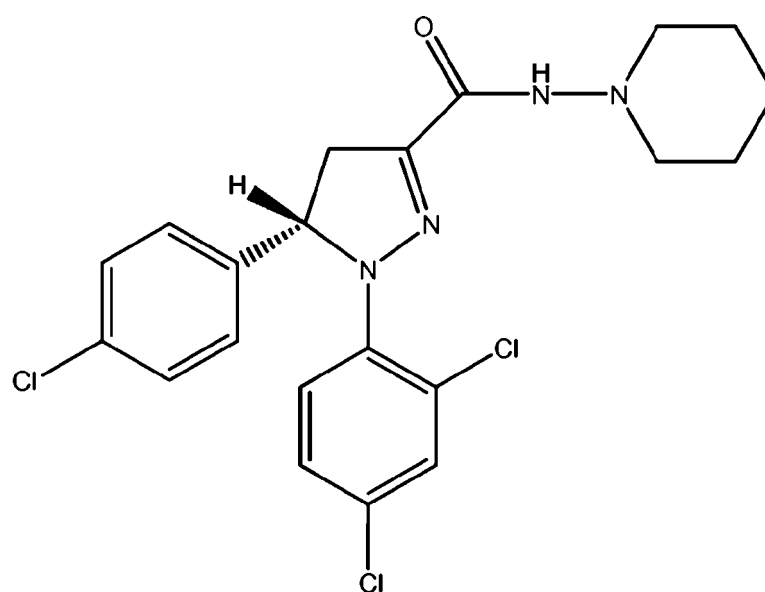
- en la que el principio activo se liberaría en un medio acuoso -simulando aplicación oral- con una velocidad de solución más alta que la que se ve en el principio activo solo
- y en la que cuanto más tarde sea la administración oral en un modelo *in vivo* el principio activo se encontraría en plasma sanguíneo con una concentración mucho más alta (medida como AUC_{0-t}) y/o alcanzando T_{max} mucho más rápida comparada con el principio activo sólo.

Dicho objeto se consigue proporcionando la composición farmacéutica que comprende una solución sólida y/o dispersión sólida según la invención y opcionalmente ingredientes farmacéuticamente aceptables adicionales.

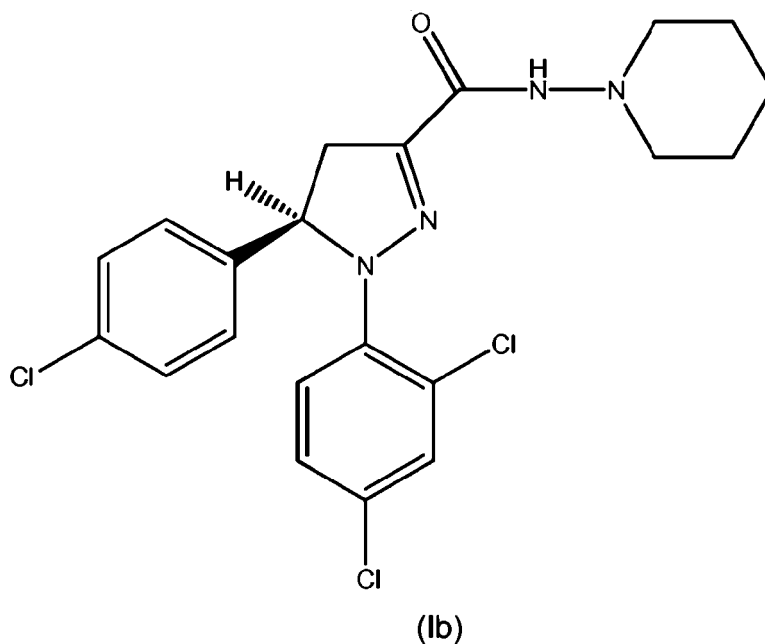
Por tanto, en otro aspecto relacionado, la invención proporciona además una dispersión sólida y/o solución sólida de uno o más principios activos seleccionados de los compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib) o mezclas de los mismos.



(I)



(Ia)



, opcionalmente en forma de uno o más de los polimorfos apropiados, en forma amorfa y/o sales correspondientes y/o solvatos correspondientes de los mismos,

que puede obtenerse mediante un procedimiento en el que

- a) el/los principio/s activo/s se mezcla/n con una cantidad al menos equimolar de al menos un vehículo,
- b) después o durante la etapa (a) la mezcla se calienta hasta que la mezcla se funda o se ablande y
- c) posteriormente la mezcla, de preferencia eutéctica, se enfría por debajo del punto de fusión.

Se ha encontrado que la liberación y la captación del principio activo pueden mejorarse y potenciarse enormemente mediante las composiciones farmacéuticas según la invención. Especialmente, estas composiciones muestran una solución o perfil de solución mejorado, en la mayoría de los casos expresado como una mayor tasa de solución del principio activo (por ejemplo expresada como mg/h). Debido a que lo anterior también está influyendo positivamente la captación del principio activo en el cuerpo, como consecuencia la composición farmacéutica permite usar una dosis eficaz reducida, lo que por tanto claramente también actúa positivamente sobre cualquier efecto secundario indeseado. Por otro lado la composición según la invención mediante su tasa de solución mejorada también da como resultado una mayor proporción del principio activo que cruza la barrera hematoencefálica, creando más rápidamente las concentraciones (en algunos casos) necesarias del principio activo en el SNC, mientras que al mismo tiempo permite por tanto una reducción incluso adicional de la cantidad de principio activo que ha de aplicarse al paciente. Además las formulaciones según la invención también son por tanto especialmente útiles para el tratamiento de abuso agudo por ejemplo con un tratamiento de emergencia tras el abuso de un medicamento/droga.

“Dispersión sólida y/o solución sólida” se define según la invención como una dispersión o solución del principio activo en una matriz o vehículo inerte en estado sólido preparado mediante la fusión con un vehículo o coprecipitación/coevaporación a partir de una solución con un vehículo y un disolvente. De preferencia el/los principio/s activo/s se dispersa/n/disuelve/n finamente hasta e incluyendo moléculas individuales que se dispersan/disuelven en el vehículo. Durante la preparación mediante fusión, una mezcla física de al menos un principio activo se mezcla con al menos un vehículo, se funde y la masa fundida se solidifica rápidamente reduciendo la temperatura. Durante la preparación mediante coprecipitación/coevaporación a partir de una solución el vehículo y el principio activo se disuelven en un disolvente, se mezclan y se retira el disolvente (normalmente se evapora o puede liofilizarse o secarse por pulverización). Más de preferencia según la invención “dispersión sólida y/o solución sólida” se define como una dispersión del principio activo en un matriz o vehículo inerte en estado sólido preparado mediante fusión.

“Vehículo” en el sentido de esta solicitud es una sustancia en la que pueden dispersarse/disolverse uno o más principios activos, de preferencia dispersarse/disolverse finamente hasta e incluyendo moléculas individuales que se dispersan en el vehículo. De preferencia, un vehículo se define por uno o más, de preferencia la mayoría, más de preferencia todos (si es aplicable) de los criterios siguientes:

- ser libremente soluble en agua con propiedades de solución rápida intrínsecas;

ES 2 347 633 B1

- ser no tóxico y farmacológicamente inerte;
- ser termoestable con un punto de fusión bajo (si se usa la fusión para la preparación de la dispersión sólida);
- 5 • ser soluble en una variedad de disolventes y pasa a través de un estado vítreo tras la evaporación del disolvente (si se usa la evaporación de disolvente para la preparación de la dispersión sólida);
- poder aumentar la solubilidad acuosa de al menos uno de los principios activos;
- 10 • ser químicamente compatible con el fármaco y no formar un complejo unido fuertemente con cualquiera de los principios activos dispersados en el mismo.

15 Ejemplos adicionales de vehículos pueden encontrarse en Ford, J.L.; Acta Helv. 1986, 61, 69-88, incorporado en la presente solicitud por referencia.

20 La “extrusión del fundido en caliente” se define como una extrusión del/de los principio/s activo/s junto con el/los vehículo/s en una prensa extrusora, en la que se mezclan el/los vehículo/s y el/los principio/s activo/s y se funden antes o durante la extrusión creando por tanto tras la extrusión una dispersión sólida y/o solución sólida (véase anteriormente). La extrusión del fundido en caliente se describe por ejemplo por Koleng *et al.* “Hot-Melt Extrusión Technology”, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (2002), Marcel Dekker, Inc.

25 El principio activo según la invención puede someterse a cualquier reducción de tamaño de partícula tal como molienda, trituración, nanotamaño, micronización, o a complejación tal como por ejemplo complejación con ciclo-dextrinas, o PEG.

Realización preferente de la invención

30 En una realización de preferencia de la dispersión sólida y/o solución sólida según la invención, el vehículo es o bien hidrófilo o bien higroscópico y tiene un punto de fusión de entre +40°C y +20°C por encima del punto de fusión del principio activo o mezcla de principios activos.

35 De preferencia, “hidrófilo” significa en el contexto de la presente solicitud que el vehículo muestra un EHL (equilibrio hidrófilo-lipófilo) determinado según el procedimiento de W. C. Griffin (1954) de 12 a 20, más de preferencia de 15 a 20.

40 En otra realización de preferencia de la dispersión sólida/solución sólida según la invención, el vehículo se selecciona de

- azúcares, tales como dextrosa, sacarosa, galactosa, sorbitol, maltosa, xilitol, manitol, lactosa;
- ácidos, tales como el ácido cítrico, ácido succínico, ácido ascórbico;
- 45 • materiales poliméricos, tales como la povidona (PVP), poli(óxido de etileno) (PEO), polietilenglicol (PEG), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC), hidroxietilcelulosa (HEC), ciclo-dextrina, hidroxipropilcelulosa (HPC), pectina, galactomanano;
- 50 • polímeros insolubles o entéricos, tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, polimetacrilatos (por ejemplo Eudragit L-100, Eudragit S-100, Eudragit RL, Eudragit RS, Eudragit EPO);
- tensioactivos, tales como estearato de polioxietileno, Renex, poloxámero 188, texafor, AIP, ácido desoxicólico, ésteres de ácidos grasos superiores de polioxietileno-sorbitano (por ejemplo Tween, tal como Tween 80), los
- 55 • otros, constituidos por: cera de carnauba, pentaeritritol, tetraacetato de pentaeritritilo, urea, uretano, hidroxialquilxantinas;

60 de preferencia los vehículos se seleccionan de

EUDRAGIT, MYRJ 52, VITE-TPGS, GELUCIRE 50/13, HPMC-PHTALATE, HPMC, HEC, HPC-SL, PEO y/o POLOXAMER.

65 En una realización muy de preferencia de la dispersión sólida y/o de la solución sólida de acuerdo con la invención el vehículo es un Eudragit, tal como Eudragit EPO, Eudragit L-100, Eudragit S-100, Eudragit RL o Eudragit RS.

ES 2 347 633 B1

En otra realización de preferencia de la dispersión sólida y/o solución sólida según la invención

- la temperatura de fusión en la etapa (b) está en el intervalo de entre 40 y el punto de fusión del principio activo o mezcla de principios activos +20°C; y/o
- la etapa de enfriamiento (c) se realiza reduciendo la temperatura en más de 10°C/s, de preferencia 20°C/s, hasta temperaturas inferiores a 25°C, de preferencia inferiores a 0°C; y/o se realiza poniendo en contacto la masa fundida de la etapa (b) con un entorno que tiene una temperatura de 25°C o inferior, de preferencia 0°C o inferior.

En otra realización de preferencia de la dispersión sólida y/o solución sólida según la invención, la razón molecular entre el vehículo y el principio activo está entre 1:1 y 1:20, de preferencia está entre 1:1 y 1:10, más de preferencia está entre 1:2 y 1:5.

En una realización de preferencia de la composición farmacéutica según la invención

- el principio activo está presente en una cantidad del 10 al 60%, de preferencia del 20 al 40% en peso, basado en el peso total de la composición;

y/o

- el principio activo está presente en una cantidad de 1 a 250 mg, de preferencia de 10 a 200 mg, más de preferencia de 15 a 150 mg en la composición.

En otra realización de preferencia de la composición farmacéutica según la invención es adecuada potenciar la absorción del principio activo a través de una mucosa o de una membrana biológica. Así se prefiere que la mucosa se selecciona de la

- mucosa nasal u olfativa,
- mucosa bucal u oral,
- mucosa gástrica,
- mucosa intestinal
- mucosa vaginal, o
- mucosa rectal,

de preferencia se selecciona de

- mucosa gástrica, o
- mucosa intestinal.

Una mucosa, una membrana mucosa, se define como un tejido epitelial que cubre muchos tractos en animales en mamíferos que se abren hasta el exterior. Normalmente se segrega una mucosa en la mucosa, una sustancia viscosa constituida principalmente de glicoproteínas que lubrica y protege la superficie o que se segrega. Los ejemplos incluyen la mucosa del tracto intestinal, la nariz, la boca o el tracto respiratorio.

Una membrana biológica es en general una estructura biológica bien conocida y se define aquí como una capa anfipática que separa células, lúmenes o fluidos actuando como una barrera. Mayoritariamente una membrana biológica está encerrando una célula o está situada dentro de una célula. El ejemplo más destacado es el plasma o la membrana celular. Una membrana biológica es mayoritariamente una bicapa lipídica con fosfolípidos y algunas proteínas incluidas.

En otra realización de preferencia de la composición farmacéutica según la invención, la composición farmacéutica se selecciona de

- una composición farmacéutica para aplicación oral,
- una composición farmacéutica para aplicación nasal,
- una composición farmacéutica para aplicación bucal,

ES 2 347 633 B1

- una composición farmacéutica para aplicación rectal, o
- una composición farmacéutica para aplicación vaginal;
- 5 • una composición farmacéutica para aplicación transdérmica
- una composición farmacéutica para aplicación sistémica;

de preferencia se selecciona de

- 10 • una composición farmacéutica para aplicación oral.

En otra realización de preferencia de la composición farmacéutica según la invención, la composición farmacéutica se selecciona de

- un comprimido,
- una cápsula,
- 20 • un sobre,
- un polvo,
- 25 • un comprimido oblongo,
- un gel,
- una película,
- 30 • un microgránulo,
- un gránulo,
- 35 • un implante,
- un producto multiparticulado con gránulos comprimidos para dar un comprimido,
- un producto multiparticulado con gránulos rellenos en una cápsula,
- 40 • un producto multiparticulado con microgránulos comprimidos para dar un comprimido,
- un producto multiparticulado con microgránulos rellenos en una cápsula, o
- 45 • un supositorio,
- una solución/dispersión inyectable
- un sistema transdérmico como un parche;

de preferencia se selecciona de

- un comprimido,
- 55 • una cápsula,
- un microgránulo,
- un gránulo,
- 60 • un producto multiparticulado con gránulos comprimidos para dar un comprimido,
- un producto multiparticulado con gránulos rellenos en una cápsula,
- 65 • un producto multiparticulado con microgránulos comprimidos para dar un comprimido, o
- un producto multiparticulado con microgránulos rellenos en una cápsula.

ES 2 347 633 B1

En otra realización de preferencia de la composición farmacéutica según la invención

- los ingredientes farmacéuticamente aceptables adicionales están presentes en una cantidad total del 5 al 95%, de preferencia del 50 al 90% en peso basado en el peso total de la composición;

y/o

- los ingredientes farmacéuticamente aceptables adicionales están presentes en una cantidad total de 0 a 300 mg, de preferencia de 0 a 250 mg, más de preferencia de 20 a 250 mg.

En otra realización de preferencia de la composición farmacéutica según la invención, el/los ingrediente/s farmacéuticamente aceptables adicionales se selecciona/n de un diluyente, un aglutinante y/o un lubricante, y/o opcionalmente un fluidificante, un antiadhesivo, un conservante, y/o, opcionalmente, un agente de enmascaramiento del sabor, un agente de coloreado y/o un agente aromatizante y/o un potenciador de la permeación.

En otra realización de preferencia de la composición farmacéutica según la invención, la composición farmacéutica se prepara usando extrusión del fundido en caliente.

Otro aspecto de preferencia de la invención es una composición farmacéutica que comprende como principio activo al menos uno de:

- piperidin-1-ilamida del ácido (rac)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico;
- piperidin-1-ilamida del ácido (R)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,
- piperidin-1-ilamida del ácido (S)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,
- o mezclas de los mismos;

opcionalmente en forma de uno o más de los polimorfos apropiados, en forma amorfa y/o sales correspondientes y/o solvatos correspondientes de los mismos,

en una dispersión sólida/solución sólida en un vehículo, teniendo el vehículo un punto de fusión de entre 40°C y el punto de fusión del principio activo +20°C y que es o bien hidrófilo o bien higroscópico;

y opcionalmente ingredientes farmacéuticamente aceptables adicionales

Los intervalos de concentración/peso/porcentaje de preferencia, las formas de las composiciones, así como las listas apropiadas de excipientes o vehículos de preferencia ya se han descrito anteriormente.

En una realización de preferencia de cualquiera de las composiciones farmacéuticas o la dispersión sólida según la invención descritas anteriormente el principio activo se selecciona de

a) piperidin-1-ilamida del ácido (rac)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico;

de preferencia en

- forma del polimorfo α ;
- forma del polimorfo β ;
- forma amorfa;
- forma de un solvato, de preferencia un hidrato, más de preferencia un monohidrato;
- la base libre; o
- una sal con un ácido con un $pK_a \leq 3,0$, especialmente seleccionándose el ácido de ácido 2,5-dihidroibenzenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido ciclohexilsulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico y/o ácido tiocianico; siendo la sal más de preferencia un clorhidrato;

ES 2 347 633 B1

b) piperidin-1-ilamida del ácido (R)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico, de preferencia

de preferencia en

5

- forma del polimorfo α ;

- forma del polimorfo γ ,

10

- forma amorfa;

- forma de un solvato, de preferencia un hidrato;

- la base libre;

15

- una sal con un ácido con un $pK_a \leq 3,0$, especialmente seleccionándose el ácido de ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido ciclohexilsulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico y/o ácido tiocianico; siendo la sal más de preferencia un clorhidrato;

20

c) piperidin-1-ilamida del ácido (S)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,

25

de preferencia en

- forma de un polimorfo;

30

- forma amorfa;

- forma de un solvato, de preferencia un hidrato;

- la base libre;

35

- una sal con un ácido con un $pK_a \leq 3,0$, especialmente seleccionándose el ácido de ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido ciclohexilsulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico y/o ácido tiocianico; siendo la sal más de preferencia un clorhidrato;

40

o

45

d) una mezcla no racémica de (b) y (c).

La forma polimorfo γ de la piperidin-1-ilamida del ácido (rac)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico incluyendo procedimientos para su producción y su punto de fusión se describen y se muestran a modo de ejemplo en el documento WO07/17126, cuyo contenido se incorpora al presente documento en su totalidad por referencia. La forma amorfa de la piperidin-1-ilamida del ácido (rac)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico incluyendo procedimientos para su producción y su punto de fusión se describen y se muestran a modo de ejemplo en el documento WO07/17124, cuyo contenido se incorpora al presente documento en su totalidad por referencia. Un hidrato, especialmente el monohidrato de la piperidin-1-ilamida del ácido (rac)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico incluyendo procedimientos para su producción y su punto de fusión se describen y se muestran a modo de ejemplo en el documento WO07/09705, cuyo contenido se incorpora al presente documento en su totalidad por referencia.

50

55

Las sales con un ácido con un $pK_a \leq 3,0$ de la piperidin-1-ilamida del ácido (rac)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico piperidin-1-ilamida del ácido (R)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico y piperidin-1-ilamida del ácido (S)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico y sus puntos de fusión se describen y se muestran a modo de ejemplo en el documento WO07/09708 cuyo contenido se incorpora al presente documento en su totalidad por referencia. Se mencionan explícitamente las sales del ácido seleccionándose de ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido ciclohexilsulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico y/o ácido tiocianico.

60

65

ES 2 347 633 B1

Algunas sales, tales como por ejemplo las sales de clorhidrato etc. de la piperidin-1-ilamida del ácido (rac)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico, piperidin-1-ilamida del ácido (R)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico y piperidin-1-ilamida del ácido (S)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico también se ha descrito en sus solicitudes respectivas WO 2005/077911 A1, WO 2007/09695 A1 y WO 2007/09686 A2.

El polimorfo α de la piperidin-1-ilamida del ácido (rac)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico se define por sus atributos físico-químicos de la lista siguiente:

- 10 • cristaliza como una celda triclinica con un ángulo α de 78° y/o un ángulo β de 74° y un ángulo γ de 88° ;
- se funde
- 15 por encima de los 180°C , de preferencia en un punto de inicio de $183 \pm 1^\circ\text{C}$, más de preferencia en un punto de inicio de $183\text{-}184^\circ\text{C}$
- y/o
- 20 con un pico de fusión de $185 \pm 2^\circ\text{C}$, de preferencia a $184 \pm 1^\circ\text{C}$;
- se descompone a o por encima de los 280°C ;
- muestra en el espectro FTRaman bandas, de preferencia bandas intensas, a $2932 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o $1647 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o $1593 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o $1394 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o $1269 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o $1253 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o $1109 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o $1084 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o $1047 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o $783 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o $661 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o un desplazamiento Raman a $1253 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o a $1084 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o a $533 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o a 364 cm^{-1} .

En el procedimiento para la fabricación del polimorfo α de la (rac)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida una solución de (rac)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida en un alcohol; de preferencia etanol o metanol; se evapora a temperatura ambiente (25°C) para dar el polimorfo α de la (rac)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida.

- 35 El polimorfo α de la (R)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida se define por sus atributos físico-químicos de la lista siguiente:
- cristaliza como un celda monoclinica con un ángulo beta de $104,52^\circ$ a 100 K ;
 - 40 • se funde
 - por encima de los 114°C , de preferencia en un punto de inicio de $118 \pm 4^\circ\text{C}$, más de preferencia en un punto de inicio de $118 \pm 3^\circ\text{C}$
 - 45 y/o
 - con un pico de fusión a $124 \pm 6^\circ\text{C}$, de preferencia a $124 \pm 5^\circ\text{C}$,
 - y/o
 - 50 con una entalpía de fusión de $-58 \pm 4 \text{ J/g}$, de preferencia $-58 \pm 3,0 \text{ J/g}$;
 - se descompone a o por encima de 280°C ;
 - 55 • muestra en el espectro FTIR picos, de preferencia picos intensos, a $3324 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o $1534 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$;
 - muestra en el espectro FTRaman bandas, de preferencia bandas intensas, a $3326 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o un desplazamiento Raman a $3326 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$.

60 El procedimiento para la fabricación del polimorfo α de la (R)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida implica las etapas siguientes:

- 65 a) en una etapa de solución se disuelve (R)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida en diisopropil éter, se calienta hasta 68°C hasta que se disuelve completamente la (R)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida, y

ES 2 347 633 B1

b) en una etapa de enfriamiento realizada en dos fases en primer lugar se enfría posteriormente la solución hasta $20 \pm 2^\circ\text{C}$, y después hasta $0 \pm 2^\circ\text{C}$, para dar el polimorfo α de la (R)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida.

5

La fase amorfa de la (R)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida se define por sus atributos físico-químicos de la lista siguiente:

10

- muestra una transición vítrea en el análisis DSC a $64,5 \pm 4^\circ\text{C}$, de preferencia a $64,5 \pm 3^\circ\text{C}$, más de preferencia a $64,5 \pm 2^\circ\text{C}$ o también entre 63 y 66°C ;

15

- se descompone a o por encima de 300°C ;

- muestra en el espectro FTIR picos, de preferencia picos intensos y/o amplios a $1656 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o $1473 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y ningún pico, de preferencia ningún pico intenso, a $3325 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$;

- muestra en el espectro FTRaman bandas, de preferencia bandas intensas y/o amplias, a $1666 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$.

20

En el procedimiento para la fabricación de la fase amorfa de la (R)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida se funde la (R)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida, de preferencia a una temperatura entre 78 y 88°C , y posteriormente se enfría hasta por debajo del punto de fusión, de preferencia hasta temperatura ambiente.

25

El polimorfo γ de la (R)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida se define por sus atributos físico-químicos de la lista siguiente:

- cristaliza como una celda monoclinica con un ángulo beta de $92,15^\circ$ a temperatura ambiente y/o un ángulo beta de $92,41^\circ$ a 100 K ;

30

- se funde

por encima de los 120°C , de preferencia en un punto de inicio de $122 \pm 2^\circ\text{C}$, más de preferencia en un punto de inicio de $122 \pm 1^\circ\text{C}$,

35

y/o

con un pico de fusión a $127 \pm 3^\circ\text{C}$, de preferencia a $127 \pm 2^\circ\text{C}$, más de preferencia a $127 \pm 1,5^\circ\text{C}$,

40

y/o

con una entalpía de fusión de $-62,5 \pm 3,0 \text{ J/g}$, de preferencia $-62,5 \pm 2,0 \text{ J/g}$, o de preferencia $-62,5 \pm 1,3 \text{ J/g}$;

- se descompone a o por encima de 299°C ;

45

- muestra en el espectro FTIR picos, de preferencia picos intensos, a $1665 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y ningún pico, de preferencia ningún pico intenso, a $3325 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$;

- muestra en el espectro FTRaman bandas, de preferencia bandas intensas, a $1666 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o $1585 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$ y/o un desplazamiento Raman a $1666 \pm 5 \text{ cm}^{-1}$.

50

El procedimiento para la fabricación del polimorfo γ de la (R)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida implica las etapas siguientes:

55

a) en una etapa de solución se disuelve (R)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida en diisopropil éter, se calienta hasta 68°C hasta que se disuelve completamente la (R)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida, y

60

b) en una etapa de enfriamiento realizada en dos fases en primer lugar se enfría posteriormente la solución hasta $20 \pm 2^\circ\text{C}$, y después hasta $0 \pm 2^\circ\text{C}$, para dar el polimorfo γ de la (R)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida.

65

La dosificación diaria para seres humanos y animales puede variar dependiendo de factores que tienen su base en las especies respectivas u otros factores, tales como edad, sexo, peso o grado de enfermedad y etcétera. La dosificación diaria para seres humanos puede estar de preferencia en el intervalo de desde 10 hasta 400 , de preferencia de 15 a 300 , más de preferencia de 25 a 250 miligramos de principio activo que ha de administrarse durante una o varias ingestas al día. Lo más de preferencia es una dosificación de 25 a 250 mg de principio activo en una unidad de dosificación.

ES 2 347 633 B1

Los excipientes ingredientes farmacéuticamente aceptables que opcionalmente pueden incluirse en la composición según la presente invención incluyen especialmente un diluyente, un aglutinante y/o un lubricante, mientras que pueden añadirse también un fluidificante, un conservante, un antiadhesivo y, opcionalmente, un agente colorante y uno de enmascaramiento de sabor y/o un agente aromatizante así como uno o más potenciadores de permeación.

El diluyente (si se usa) en la composición de la presente invención puede ser uno o más compuestos que pueden densificar el principio activo para darle la masa deseada. Los diluyentes de preferencia son fosfatos inorgánicos tales como fosfatos de calcio; azúcares tales como lactosa hidratada o anhidra, o manitol; y celulosa o derivados de celulosa tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, almidón, almidón de maíz o almidón pregelatinizado. Lactosa monohidratada, manitol, celulosa microcristalina y almidón de maíz, usados por sí mismos o en una mezcla, por ejemplo una mezcla de lactosa monohidratada y almidón de maíz, se prefieren muy particularmente. El diluyente (si está presente) está presente en una proporción del 5% al 90% en peso basado en el peso total de la composición según la invención.

El aglutinante (si se emplea) en la composición de la presente invención puede ser uno o más compuestos que pueden densificar el principio activo dentro de la formulación global por ejemplo granular convirtiéndolo en partículas mayores y más densas con características sólidas mejoradas. Los aglutinantes de preferencia son ácido algínico o alginato de sodio; celulosa y derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o metilcelulosa; gelatina; polímeros del ácido acrílico; y povidona, por ejemplo povidona K 30, que es un aglutinante muy particularmente de preferencia. El aglutinante (si está presente) está presente en una proporción del 1% al 30% en peso basado en el peso total de la composición según la invención.

El lubricante (si se emplea) en la composición de la presente invención puede ser uno o más compuestos que pueden prevenir los problemas asociados con la preparación de la forma de dosificación, tales como los problemas de adhesión y/o atasco que se producen en las máquinas durante la compresión o cárgale relleno. Los lubricantes de preferencia son ácidos grasos o derivados de ácidos grasos tales como estearato de calcio, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, estearilfumarato de sodio, estearato de zinc o ácido esteárico; aceites vegetales hidrogenados, por ejemplo aceite de ricino hidrogenado; polialquilenglicoles, especialmente polietilenglicol; benzoato de sodio; o talco. Se prefiere el estearato de magnesio según la presente invención. El lubricante (si está presente) está presente en una proporción del 0,2% al 5% en peso basado en el peso total de la composición según la invención.

El antiadhesivo que puede emplearse en la composición de la presente invención puede ser uno o más compuestos que pueden reducir el carácter adhesivo de la formulación, por ejemplo prevenir la adhesión a superficies metálicas. Los antiadhesivos de preferencia son compuestos que contienen silicio, por ejemplo sílice o talco. El antiadhesivo (si está presente) puede estar presente en una proporción del 0 al 5% en peso de la composición farmacéutica según la invención.

El fluidificante que puede emplearse en la composición de la presente invención puede ser uno o más compuestos que pueden facilitar el flujo de la formulación preparada. Los fluidificantes de preferencia son compuestos que contienen silicio, por ejemplo sílice coloidal anhidra o sílice precipitada. El fluidificante (si está presente) puede estar presente en una proporción del 0 al 15% en peso de la composición farmacéutica según la invención.

El potenciador de permeación que puede utilizarse en la composición de la presente invención, especialmente si la composición es una formulación transdérmica, puede ser uno o más compuestos que pueden facilitar la permeación del principio activo de la composición a través de una barrera biológica tal como por ejemplo la piel. Los potenciadores de permeación de preferencia son alcoholes de alto punto de ebullición, dioles, ésteres de ácidos grasos, ácido oleico y disolventes a base de glicéridos, tal como por ejemplo alcohol isobutílico o isopropílico. Otros potenciadores de permeación incluyen ácido linoleico, ácido oleico, dimetilacetamida, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, dimetilsulfóxido, glicofurol, timol, pirrolidona, macrogol 15 hidroxistearato, aceite mineral, ligero; polioxietilenoalquil éteres, mentol, polycarbofilo, miristato de isopropilo, monooleato de glicerilo, acetato de etilo, polietilenglicol, carbomer. El/Los potenciador/es de permeación (si está/n presente/s) puede/n estar presente/s en una proporción del 0 al 25% en peso de la composición farmacéutica según la invención.

Según la presente invención, las composiciones farmacéuticas pueden prepararse de preferencia mediante un proceso de compresión directa, una granulación, extrusión y esferoidización adicional, o mediante un proceso de estratificación en por ejemplo en semillas tipo "nonpareil".

Por tanto, para el proceso de compresión directa el principio activo en una solución sólida y/o dispersión sólida, y el aglutinante, diluyente opcional se combinan por mezclado geométrico y mezclado adicional con otros excipientes opcionales tales como colorantes o agentes de enmascaramiento de sabor, después la mezcla puede o bien comprimirse, encapsularse o bien dosificarse en sobres o cualquier otro sistema unidosis.

Para el proceso de granulación seca la fase interna, por tanto el principio activo en una solución sólida y/o dispersión sólida, el diluyente opcional, el aglutinante opcional, y, opcionalmente, el agente colorante se mezclan opcionalmente a temperatura ambiente. Se añaden entonces a los granos secos clasificados el componente o componentes de la fase externa opcional, concretamente el lubricante opcional, posiblemente el antiadhesivo, el fluidificante y, si es apropiado, el agente colorante y/o el agente aromatizante.

ES 2 347 633 B1

Para el proceso de extrusión-esferoidización, una masa húmeda que comprende el principio activo en una solución sólida y/o dispersión sólida (por ejemplo la obtenida en el párrafo anterior) se hace pasar a través de una prensa extrusora farmacéutica y se esferoidiza adicionalmente hasta obtener productos multiparticulados que contienen el principio activo de un tamaño de partícula deseado. Se secan después estas partículas y son susceptibles o bien de encapsulación o bien de añadirse en sobres (añadiendo lubricantes y otros agentes de procesamiento requeridos), de comprimirse (si se mezclan con la base de compresión apropiada) o recubrirse para manipulación adicional, por ejemplo estratificación adicional (véase a continuación).

En una realización del proceso de estratificación a un núcleo esférico de celulosa/almidón/azúcar inerte, se aplica una capa que contiene una mezcla del principio activo en una solución sólida y/o dispersión sólida, el diluyente opcional, el aglutinante opcional, y, opcionalmente, el agente colorante, seguido opcionalmente por otra capa (por ejemplo de aislamiento) formada por polímeros solubles en agua y excipientes compatibles. Finalmente, se aplica opcionalmente una capa constituida por un recubrimiento de liberación controlada (tal como por ejemplo un recubrimiento entérico).

En otra posibilidad del proceso de estratificación a un núcleo esférico que ya comprende el principio activo en una solución sólida y/o dispersión sólida producido mediante por ejemplo el proceso de extrusión-esferoidización descrito anteriormente, se aplican opcionalmente una o más capas adicionales que contienen una mezcla de por ejemplo el diluyente opcional, el aglutinante opcional, y, opcionalmente, el agente colorante, opcionalmente polímeros solubles en agua y excipientes compatibles. Finalmente, se aplica opcionalmente una capa constituida por un recubrimiento de liberación controlada (tal como por ejemplo un recubrimiento entérico).

Las formas de administración oral líquida pueden contener también ciertos aditivos tales como edulcorantes, aromatizantes, conservantes, y agentes emulsionantes. Pueden formularse también composiciones líquidas no acuosas para su administración oral, que contienen aceites comestibles. Tales composiciones líquidas pueden encapsularse convenientemente en por ejemplo, cápsulas de gelatina en una cantidad de dosificación unitaria.

En otro aspecto de preferencia de la invención la composición farmacéutica según la invención es adecuada para la modulación (regulación) de receptores cannabinoides, de preferencia receptores cannabinoides 1 (CB₁) para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, trastornos del sistema inmunitario, trastornos del sistema cardiovascular, trastornos del sistema endocrino, trastornos del sistema respiratorio, trastornos del tracto gastrointestinal o trastornos reproductivos.

De manera particularmente de preferencia dicha composición farmacéutica es adecuada para la profilaxis y/o el tratamiento de la psicosis y también depresión así como trastornos en la memoria.

También de manera particularmente de preferencia dicha composición farmacéutica es adecuada para la profilaxis y/o el tratamiento de dolor neuropático, hiperalgesia o alodinia.

También de manera particularmente de preferencia dicha composición farmacéutica es adecuada para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos de ingesta de comida, de preferencia bulimia, anorexia, caquexia, obesidad y/o diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no dependiente de la insulina), más de preferencia obesidad y/o diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no dependiente de la insulina). El medicamento inventivo parece ser activo también en la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos de apetencia, por ejemplo los compuestos de pirazolina de fórmula general I reducen también el deseo de dulces y otros macronutrientes. Además dicha composición farmacéutica es también adecuada para la profilaxis y/o el tratamiento del síndrome metabólico (tanto en sus aspectos dependientes del peso como independientes del peso) y dislipidemia.

También de manera particularmente de preferencia dicha composición farmacéutica es adecuada para la profilaxis y/o el tratamiento del cáncer, de preferencia para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más tipos de cáncer seleccionados del grupo constituido por cáncer cerebral, cáncer de huesos, cáncer de labios, cáncer de boca, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de colon, cáncer de intestino y cáncer de próstata, más de preferencia para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más tipos de cáncer seleccionados del grupo constituido por cáncer de colon, cáncer de intestino y cáncer de próstata.

De manera particularmente de preferencia dicha composición farmacéutica es adecuada para la profilaxis y/o el tratamiento de abuso de alcohol y/o adicción al alcohol, abuso de nicotina y/o adicción a la nicotina, abuso de drogas y/o adicción a las drogas y/o abuso de medicamentos y/o adicción a los medicamentos, de preferencia abuso de drogas y/o adicción a las drogas y/o abuso de nicotina y/o adicción a la nicotina.

Los medicamentos y/o drogas, que son frecuentemente el objeto de abusos incluyen opiáceos, barbitúricos, hachís, cocaína, anfetaminas, fenciclidina, alucinógenos y benzodiacepinas. Las formulaciones según la invención son especialmente útiles para el tratamiento de abuso agudo por ejemplo como un tratamiento de emergencia tras el abuso de cualquiera de los medicamentos/drogas mencionados anteriormente.

La composición farmacéutica según la invención es también adecuada para la profilaxis y/o el tratamiento de uno o más tratamientos seleccionados del grupo constituido por trastornos óseos, de preferencia osteoporosis (por ejemplo osteoporosis asociada con una predisposición genética, deficiencia de hormonas sexuales o envejecimiento),

5 enfermedades óseas asociadas al cáncer o enfermedad Paget de los huesos; esquizofrenia, ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos cerebelosos, trastornos espinocerebelosos, trastornos cognitivos, trauma craneal, trauma de cabeza, ataque cerebrovascular, ataques de pánico, neuropatía periférica, inflamación, glaucoma, migraña, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Raynaud, 5 trastornos de temblores, trastornos compulsivos, demencia senil, trastornos tímicos, discinesia tardía, trastornos bipolares, trastornos del movimiento inducidos por medicamentos, distonía, choque endotoxémico, choque hemorrágico, hipotensión, insomnio, trastornos inmunológicos, placas escleróticas, vómitos, diarrea, asma, trastornos de memoria, prurito, dolor, o para la potenciación del efecto analgésico de analgésicos narcóticos y no narcóticos, o para influir en el tránsito intestinal.

10 En una realización de la composición farmacéutica según la invención el medicamento es para la regulación de los niveles de triglicéridos en el plasma sanguíneo y para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, especialmente ataque cerebrovascular, de trastornos del sistema cardiovascular y de trastornos de la ingesta de comida, de preferencia bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus tipo II (diabetes mellitus no 15 dependiente de la insulina), de preferencia obesidad y diabetes.

20 En una realización de la composición farmacéutica según la invención la composición es para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, trastornos del sistema inmunitario, trastornos del sistema cardiovascular, trastornos del sistema endocrino, trastornos del sistema respiratorio, trastornos del tracto gastrointestinal o trastornos reproductivos.

25 En una realización de la composición farmacéutica según la invención la composición es para la modulación de receptores cannabinoides, de preferencia receptores cannabinoides 1 (CB₁), para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, trastornos del sistema inmunitario, trastornos del sistema cardiovascular, trastornos del sistema endocrino, trastornos del sistema respiratorio, trastornos del tracto gastrointestinal o trastornos reproductivos.

La siguiente parte de la descripción muestra a modo de ejemplo la invención y no pretende limitarla.

30 Breve descripción de los dibujos

Figura 1

35 *Perfil de Solución*

Perfiles de Solución de formulaciones de acuerdo con los ejemplos 1 a 5 (véase ejemplo 6 de visión general) comparados con la sustancia fármaco sola. En esta figura:

- 40 • Mezcla 1 a 150°C es Ejemplo 1.
- Mezcla 2 a 150°C es Ejemplo 3
- Mezcla 2 a 187°C es Ejemplo 2.
- 45 • Mezcla 3 a 150°C es Ejemplo 5.
- Mezcla 3 a 187°C es Ejemplo 4.

50 Figura 2

Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC)

55 Las Gráficas DSC de formulaciones de acuerdo con los ejemplos 1 a 5 (véase ejemplo 6 de visión general) comparados con sustancia fármaco sola.

Ejemplos

Ejemplo 1

60 *Mezcla 1 (solución sólida)*

65 Se mezcló el 10% en peso de la solución sólida final de principio activo piperidina-1-ilamida del ácido (rac)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico 90% en peso de la solución sólida final de Eudragit EPO en un aparato adecuado para extrusión del fundido en caliente. La mezcla se extruye con una temperatura de extrusión de 150°C y se enfría instantáneamente. La solución sólida se puede formular después con excipiente mediante granulación en microgránulos o se puede comprimir en comprimidos.

ES 2 347 633 B1

Ejemplo 2

Mezcla 2 (solución sólida)

5 Se mezcló 30% en peso de la solución sólida final de principio activo piperidin-1-ilamida del ácido (rac)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico con 70% en peso de la solución sólida final de Eudragit EPO en un aparato adecuado para Extrusión del Fundido en caliente. La mezcla se extruye con una temperatura de extrusión de 187°C y se enfría instantáneamente. La solución sólida se puede formular después con excipiente mediante granulación en microgránulos o se puede comprimir en comprimidos.

10

Ejemplo 3

Mezcla 2 (dispersión sólida)

15

Se mezcló 30% en peso de la dispersión sólida final de principio activo piperidin-1-ilamida del ácido (rac)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico con 70% en peso de la dispersión sólida final de Eudragit EPO en un aparato adecuado para Extrusión del Fundido en caliente. La mezcla se extruyó con una temperatura de extrusión de 150°C y se enfrió instantáneamente. La dispersión sólida se puede formular después con excipiente mediante granulación en microgránulos o se puede comprimir en comprimidos.

20

Ejemplo 4

Mezcla 3 (solución sólida)

25 Se mezcló 50% en peso de la solución sólida final de principio activo piperidin-1-ilamida del ácido (rac)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico con 50% en peso de la solución sólida final de Eudragit EPO en un aparato adecuado para Extrusión del Fundido en caliente. La mezcla se extruyó con una temperatura de extrusión de 187°C y se enfrió instantáneamente. La solución sólida se puede formular con excipiente mediante granulación en microgránulos o se puede comprimir en comprimidos.

30

Ejemplo 5

35

Mezcla 3 (solución sólida)

Se mezcló el 50% en peso de la dispersión sólida final de principio activo piperidin-1-ilamida del ácido (rac)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico con 50% en peso de la dispersión sólida final de Eudragit EPO en un aparato adecuado para Extrusión del Fundido en caliente. La mezcla se extruyó con una temperatura de extrusión de 150°C y se enfrió instantáneamente. La dispersión sólida se puede formular con excipiente mediante granulación en pellas o se puede comprimir en comprimidos.

40

Ejemplo 6

Vista general de los Ejemplos 1 a 5

50 *Formulaciones:* se formaron 3 mezclas diferentes del principio activo, piperidin-1-ilamida del ácido (rac)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico, y se formaron Eudragit EPO como se muestra en la Tabla I.

55

TABLA I

Composición de formulación

60

| Componente | Mezcla 1 | Mezcla 2 | Mezcla 3 |
|------------------|----------|----------|----------|
| Principio Activo | 10% | 30% | 50% |
| Eudragit EPO | 90% | 70% | 50% |

65

ES 2 347 633 B1

Extrusión del Fundido en Caliente: se usó Haake Minilab equipado con dos husillos co-rotatorios obteniendo cadenas de material extruido. La temperatura de extrusión aplicada a las tres mezclas se muestra en tabla II. La obtención de soluciones sólidas o dispersiones sólidas depende de la temperatura de extrusión.

TABLA II

Temperatura de extrusión y estado sólido de las cadenas de material extruido

| Temperatura | Mezcla 1 | Mezcla 2 | Mezcla 3 |
|-------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 150 °C | Solución sólida (Ej. 1) | Dispersión sólida (Ej. 3) | Dispersión sólida (Ej. 5) |
| 187°C | --- | Solución sólida (Ej. 2) | Solución sólida (Ej. 4) |

Ejemplo 7

Solución sólida

Se mezclan 90 mg del principio activo piperidin-1-ilamida del ácido (rac)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico con 210 mg de Eudragit. Se funde la mezcla y se enfría instantáneamente después del fundido en un baño helado. Entonces puede formularse la solución/dispersión sólida con un excipiente mediante granulación en microgránulos o comprimirse dando comprimidos.

COMPOSICIÓN FINAL

| | mg | % |
|--|-----|----|
| Piperidin-1-ilamida del ácido (rac)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico (microgránulos) | 90 | 30 |
| Eudragit | 210 | 70 |

Ejemplo 8

Extrusión del fundido en caliente

Se mezclan 90 mg del principio activo piperidin-1-ilamida del ácido (rac)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico con 180 mg de Eudragit L30D y 30 mg de vitamina E y se funden posteriormente y se extruyen en una prensa extrusora del fundido en caliente. La solución/dispersión sólida puede formularse entonces con un excipiente mediante granulación en microgránulos o compresión en comprimidos.

COMPOSICIÓN FINAL

| | mg | % |
|--|-----|----|
| Piperidin-1-ilamida del ácido (rac)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico (microgránulos) | 90 | 30 |
| Eudragit | 180 | 60 |
| Vitamina E | 30 | 10 |

ES 2 347 633 B1

Ejemplo 9

Ejemplo comparativo - Comprimido

- 5 1) *Etapa de granulación*: Se mezclan los siguientes excipientes en un granulador de bajo cizallamiento:
- El principio activo piperidin-1-ilamida del ácido (rac)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,
 - 10 • Lactosa
 - Parte de almidón de maíz

15 Se mezcla la combinación durante 2 minutos y entonces, mientras se desmenuza y mezcla se incorpora una solución que contenía PVP K 30. Se granula la mezcla y se descarga el granulador.

2) *Tamizado (1)*: Se tamiza el producto final evitando aglomerados.

20 3) *Secado*: Se seca el producto final de la etapa 3 usando un lecho fluido a 50°C hasta que la humedad relativa es inferior al 2%.

4) *Combinación*: Se añaden excipientes de la fase externa a los gránulos secos (Parte de almidón de maíz; SLS, CMC y Estearato de Mg)

25 5) *Tamizado (2)*: Se tamiza el producto final evitando aglomerados.

6) *Etapa de compresión*:

| 30 | COMPOSICIÓN FINAL | % |
|----|---|----------|
| | Piperidin-1-ilamida del ácido (rac)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H- pirazol-3-carboxílico | 28,4 |
| 35 | Almidón de maíz | 22,7 |
| | Lactosa monohidratada | 42,6 |
| | PVP K30 | 2,8 |
| 40 | SLS | 0,1 |
| | CMC | 2,6 |
| | Estearato de Mg | 0,9 |

45 Se comprime dando comprimidos.

50 Ejemplo 10

Ejemplo comparativo -No excipientes

55 Se colocaron 90 mg del principio activo piperidin-1-ilamida del ácido (rac)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico en cápsulas de gelatina dura n° 1.

Ejemplo 11

60 *Solución sólida, enantiómero (R)*

65 Se mezclan 90 mg del principio activo piperidin-1-ilamida del ácido (R)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico con 210 mg de Eudragit. Se funde la mezcla y se enfría instantáneamente después del fundido en un baño helado. Entonces puede formularse la solución/dispersión sólida con un excipiente mediante granulación dando microgránulos o comprimirse dando comprimidos.

ES 2 347 633 B1

COMPOSICIÓN FINAL

Piperidin-1-ilamida del ácido (R)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-
4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico (microgránulos)

mg %

90 30

Eudragit

210 70

10 Ejemplo 12

Extrusión del fundido en caliente, enantiómero (R)

15 Se mezclan 90 mg del principio activo piperidin-1-ilamida del ácido (R)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico con 180 mg de Eudragit y 30 mg de vitamina E y se funden posteriormente y se extruyen en una prensa extrusora del fundido en caliente. Entonces puede formularse la solución/dispersión sólida con un excipiente mediante granulación dando microgránulos o comprimirse dando comprimidos.

COMPOSICIÓN FINAL

Piperidin-1-ilamida del ácido (R)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-
4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico (microgránulos)

mg %

90 30

Eudragit

180 60

Vitamina E

30 10

30 Ejemplo 13

Solución sólida, enantiómero (S)

35 Se mezclan 90 mg del principio activo piperidin-1-ilamida del ácido (S)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico con 210 mg de Eudragit. Se funde la mezcla y se enfría instantáneamente tras el fundido en un baño helado. Entonces puede formularse la solución/dispersión sólida con un excipiente mediante granulación dando microgránulos o comprimirse dando comprimidos.

COMPOSICIÓN FINAL

Piperidin-1-ilamida del ácido (S)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-
4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico (microgránulos)

mg %

90 30

Eudragit

210 70

50 Ejemplo 14

Extrusión del fundido en caliente, enantiómero (S)

55 Se mezclan 90 mg del principio activo piperidin-1-ilamida del ácido (S)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico con 180 mg de Eudragit y 30 mg de vitamina E y se funden posteriormente y se extruyen en una prensa extrusora del fundido en caliente. Entonces puede formularse la solución/dispersión sólida con un excipiente mediante granulación dando microgránulos o comprimirse dando comprimidos.

COMPOSICIÓN FINAL

Piperidin-1-ilamida del ácido (S)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-
4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico (microgránulos)

mg %

90 30

Eudragit

180 60

Vitamina E

30 10

Ejemplos farmacológicos*Pruebas in vitro*5 P-1: *Solución in vitro*

Los perfiles de solución de las soluciones sólidas/dispersiones sólidas de acuerdo con los Ejemplos 1 a 5 se llevaron a cabo con Aparato USP 2, se removieron con hélices a 100 rpm y 1000 ml de HCl 0,1 N como medios de solución. La temperatura del recipiente fue 37°C.

10

La figura 1 muestra perfiles de solución de formulaciones diferentes. Las soluciones sólidas (Ejemplos 1, 2 y 4) tienen perfiles de solución más altos que las dispersiones sólidas (Ejemplos 3 y 5). Sin embargo, las formulaciones con porcentajes más altos de principio activo (Ejemplos 4 y 5) muestran perfiles de solución menores. En cualquier caso, todas las formulaciones (Ejemplos 1 a 5) mejoran claramente la solubilidad comparada a la sustancia fármaco sola.

15

Además la Tabla III da una visión general de los resultados:

20

| Ejemplo: | % de principio activo disuelto en 30 minutos |
|---|---|
| Ej. 1: Solución Sólida de Mezcla 1 | 91,8 |
| Ej. 3: Dispersión Sólida de Mezcla 2 | 28,4 |
| Ej. 2: Solución Sólida de Mezcla 2 | 88,1 |
| Ej. 5: Dispersión Sólida de Mezcla 3 | 7,3 |
| Ej. 4: Solución Sólida de Mezcla 3 | 82,8 |
| Principio Activo solo | 0,8 |

25

30

35

40

45

50 P2: *Calorimetría de Exploración Diferencial In vitro (DSC)*

Con el fin de identificar el estado sólido del principio activo en las soluciones sólidas/dispersiones sólidas de acuerdo con los Ejemplos 1 a 5 se lleva a cabo calorimetría de exploración diferencial.

55

La figura 2 muestra gráficos de DSC de cada formulación de acuerdo con los ejemplos 1 a 5 y la sustancia de fármaco para comparación. De acuerdo con estos resultados la forma cristalina es más alta en dispersiones sólidas que en soluciones sólidas y el procedimiento de cristalización se potencia cuando el porcentaje del principio activo en la formulación se incrementa.

60

Tomados conjuntamente con los resultados de P1 la mejora de los perfiles de solución anteriores parece estar correlacionada con un incremento del estado amorfo de la sustancia de fármaco en las formulaciones.

65

ES 2 347 633 B1

Pruebas in vivo

P3: *Solución In vivo*

5 Se llevó a cabo un estudio farmacocinético en ratas con la formulación de acuerdo con el Ejemplo 2 comparada con el principio activo solo. La formulación de acuerdo con el Ejemplo 2 así como el principio activo solo se dieron oralmente a una concentración de 10 mg/kg (de principio activo) a ratas macho de Wistar Hannover. Las muestras de plasma se centrifugaron y después la proteína de precipitación se analizó por HPLC.

10 La Tabla IV muestra los parámetros farmacocinéticos obtenidos:

| Vía de Administración: | Principio activo solo en forma de suspensión oral | Ejemplo 2 (Dispersión sólida) dada oralmente |
|--------------------------------|---|--|
| Sexo | Macho | Macho |
| Comida | Ayuno | Ayuno |
| Dosis (mg/kg) | 10,0 | 10,0 |
| T máx [h] | 2,0 | 1,0 |
| Cmáx [ng/ml] | 46,2 | 54,2 |
| AUC _{0-t} [ng · h/ml] | 104,9 | 212,9 |
| AUC _{0-t/D} | 10,5 | 21,3 |

35 De acuerdo con ello, el valor de AUC_{0-t} obtenido para el ejemplo 2 es el doble de aquel del principio activo. Así, la biodisponibilidad obtenida con la solución sólida de acuerdo con la invención es dos veces aquella de la suspensión del principio activo.

40 Ejemplos de compuesto

Ejemplo de compuesto C1

Polimorfo α de la (rac)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida

45 C1(a)

Se obtuvo el polimorfo α mediante la evaporación de una solución de N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida en etanol a temperatura ambiente (25°C).

50 C1(b)

Se obtuvo el polimorfo α mediante la evaporación de una solución de N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida en metanol a temperatura ambiente (25°C).

55 C1(c)

60 *Estructura cristalina del polimorfo α de la N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida*

Pudieron obtenerse los cristales adecuados para la determinación de monocristal mediante rayos X a partir de metanol y etanol (también dimetilformamida) mediante evaporación lenta a temperatura ambiente. Normalmente el polimorfo α de la N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida crece en forma de agujas macladas.

65 Se sometió a prueba un cristal seleccionado usando una determinación de estructura monocristalina mediante rayos X.

ES 2 347 633 B1

Procedimiento

Se seleccionaron los cristales medidos usando un estereomicroscopio Zeiss que usa luz polarizada y preparado en condiciones inertes sumergido en perfluoropoliéter como aceite protector para la manipulación. Se llevó a cabo la determinación de la estructura cristalina usando un difractómetro Bruker-Nonius equipado con un sensor de área APPEX 2 4 K CCD, un ánodo giratorio FR591 con radiación $\text{Mo}_{K\alpha}$, espejos Montel como monocromador y un dispositivo de baja temperatura Kyroflex (T = 100 K). Barridos omega y phi de recolección de datos Fullsphere. Se realizó un análisis con software.

El polimorfo α de la N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida cristaliza en una celda triclínica.

Se aporta un resumen de las constantes de celda en la tabla 1 a continuación:

| | Dimensiones de la celdas unitarias | |
|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| Triclínica $P 1$ | $a = 9,6749(11) \text{ \AA}$ | $\alpha = 78,112(3)^\circ$. |
| Volumen: $2121,3(4) \text{ \AA}^3$ | $b = 13,1273(17) \text{ \AA}$ | $\beta = 74,449(3)^\circ$ |
| Densidad: $1,415 \text{ mg/m}^3$ | $c = 17,725 (2) \text{ \AA}$ | $\gamma = 88,447(3)^\circ$ |

Ejemplo de compuesto C2

Polimorfo α de la (R)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida

C2(a)

Se agitó una solución de (R)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida en 300 ml de diisopropil éter a 450 rpm y se calentó hasta un reflujo suave (68°C) bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla resultante, se le añadió diisopropil éter gota a gota (2 horas) disolviendo el sólido, y se enfrió la solución de mezcla resultante a 20°C en 90 minutos. Un sólido blanco precipitó al enfriar. Se dejó la suspensión durante 3 horas a 20°C con una agitación suave (200 rpm), se enfrió hasta 0°C en 2 horas y se dejó durante la noche a esa temperatura. Se eliminaron por filtración los cristales formados dando un sólido blanco que corresponde a la fase cristalina del polimorfo α de la (R)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida.

C2(b)

Estructura cristalina del polimorfo α de la (R)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida

Los cristales del polimorfo α crecen en forma de agujas que están parcialmente macladas. Se realizó sobre un cristal una determinación de la estructura monocristalina mediante rayos X. El polimorfo α cristaliza en una celda monoclínica. Se aporta un resumen de las constantes de celda en la tabla 1:

TABLA 1

Constantes de celda del polimorfo α a 100 K

| | Dimensiones de la celda unitaria | |
|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Monoclínica $P2_1$ | $a = 13,6460(13) \text{ \AA}$ | $\alpha = 90^\circ$. |
| Volumen: $2158,8(4) \text{ \AA}^3$ | $b = 11,6896(12) \text{ \AA}$ | $\beta = 104,519(2)^\circ$. |
| Densidad: 1.390 mg/m^3 | $c = 13,9800(14) \text{ \AA}$ | $\gamma = 90^\circ$ |

ES 2 347 633 B1

Ejemplo de compuesto C3

Fase amorfa de la (R)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida

5 C3(a)

Se obtiene la fase amorfa de la manera siguiente:

10 Se calienta una muestra de (R)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida hasta 80°C (una temperatura por encima del punto de fusión de 75-78°C véase anteriormente) hasta que se funde completamente. Posteriormente se enfría hasta temperatura ambiente hasta que es completamente sólido de nuevo dando la fase amorfa de la (R)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida.

15 C3(b)

Análisis DSC de la fase amorfa de la (R)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida

20 El análisis DSC de la fase amorfa presenta una etapa inicial entre 60 y 70°C que corresponde a la transición vítrea (T_g). No se observó ningún otro pico a temperaturas superiores, lo que indica que al menos durante el análisis, esta fase no cristaliza. Dado que la T_g es un fenómeno reversible, puede medirse mejor si en primer lugar se calienta la muestra hasta una temperatura por encima de la T_g, se enfría después a la misma velocidad hasta temperatura ambiente, y se calienta de nuevo por encima de la T_g. El inicio verdadero de la T_g para la fase amorfa es a 63-66°C.

Ejemplo de compuesto C4

30 *Polimorfo γ de la (R)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida*

C4(a)

35 Se agitó una solución de (R)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida en 300 ml de isopropil éter a 450 rpm y se calentó hasta un reflujo suave (68°C) bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla resultante, se le añadieron gota a gota 185 ml de diisopropil éter (2 horas) disolviendo el sólido, y se enfrió la solución de mezcla resultante a 20°C en 90 minutos. Un sólido blanco precipitó al enfriar. Se dejó la suspensión durante 3 horas a 20°C con una agitación suave (200 rpm), se enfrió hasta 0°C en 2 horas y se dejó durante la noche a esa temperatura. Se eliminaron por filtración los cristales formados dando un sólido blanco (14,99 g, el 40 83% de rendimiento) lo que corresponde a la fase cristalina del polimorfo γ de la (R)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida.

45 C4(b)

Estructura cristalina del polimorfo γ de la (R)-N-piperidinil-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxamida

50 Los cristales del polimorfo γ crecen en forma de bloques sólidos. Tras seleccionar un fragmento de crista se realizó una determinación de la estructura monocristalina mediante rayos X. Se realizó la medición del cristal a temperatura ambiente. El polimorfo γ cristaliza en una celda monoclinica con un ángulo β de 92,15°. La disposición ortorrómbica, que significaría un ángulo β medio de exactamente 90°, aporta unos datos estadísticos no aceptables. Se aporta un resumen de las constantes de celda en la tabla 1:

55

TABLA 1

Constantes de ceda del polimorfo γ a temperatura ambiente

60

| | Dimensiones de la celda unitaria | |
|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| Monoclinica $P2_1$ | $a = 9,7447(5) \text{ \AA}$ | $\alpha = 90^\circ$. |
| Volumen: $2200,80(19) \text{ \AA}^3$ | $b = 18,8735(9) \text{ \AA}$ | $\beta = 92,1500(10)^\circ$. |
| Densidad: $1,363 \text{ mg/m}^3$ | $c = 11,9747(6) \text{ \AA}$ | $\gamma = 90^\circ$ |

65

ES 2 347 633 B1

Adicionalmente, se determinaron las dimensiones de la celda del polimorfo γ 100 K (véase la tabla 2).

TABLA 2

Constantes de celda del polimorfo γ a 100 K

| | Dimensiones de celda unitaria | |
|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Monoclínica $P2_1$ | $a = 9,719(4) \text{ \AA}$ | $\alpha = 90^\circ$. |
| Volumen: $2158(3) \text{ \AA}^3$ | $b = 18,683(7) \text{ \AA}$ | $\beta = 92,41(2)^\circ$. |
| Densidad: $1,390 \text{ mg/m}^3$ | $c = 11,896(4) \text{ \AA}$ | $\gamma = 90^\circ$ |

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una dispersión sólida y/o solución sólida de uno o más de los principios activos seleccionados de compuestos
5 de fórmula (I), (Ia) o (Ib) o mezclas de los mismos

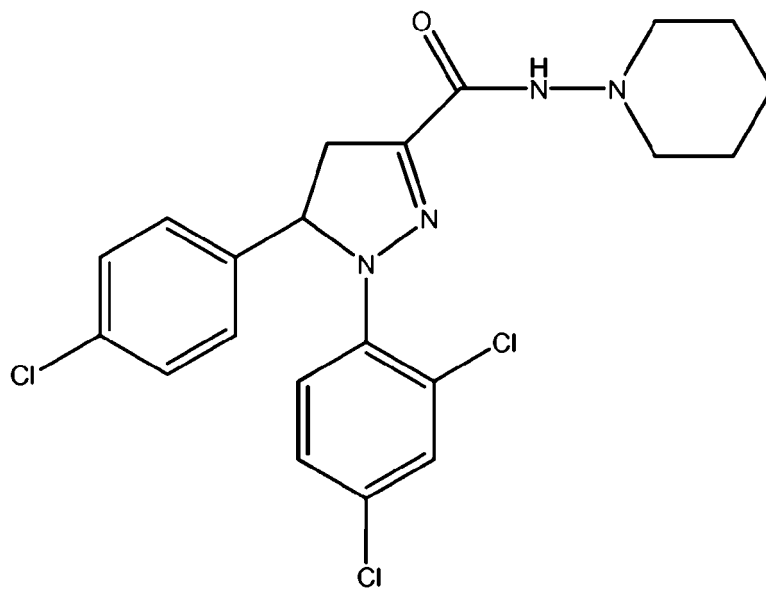
10

15

20

25

30



(I)

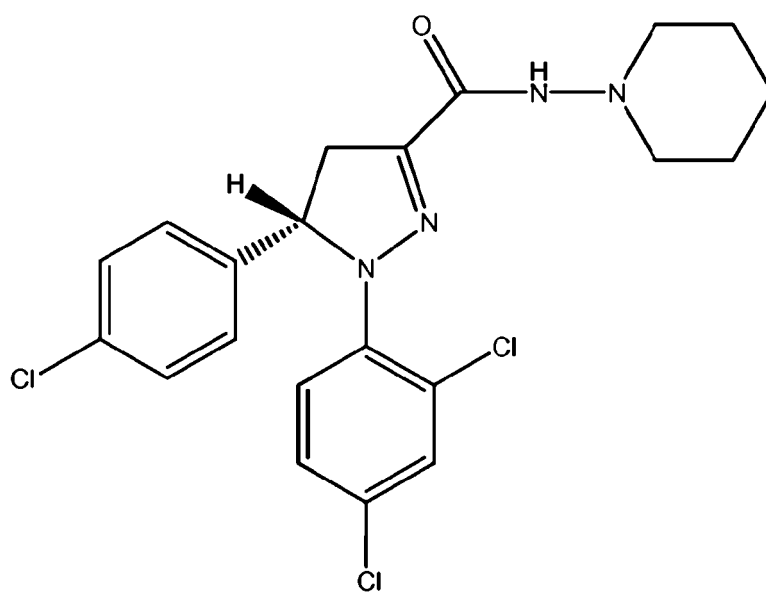
35

40

45

50

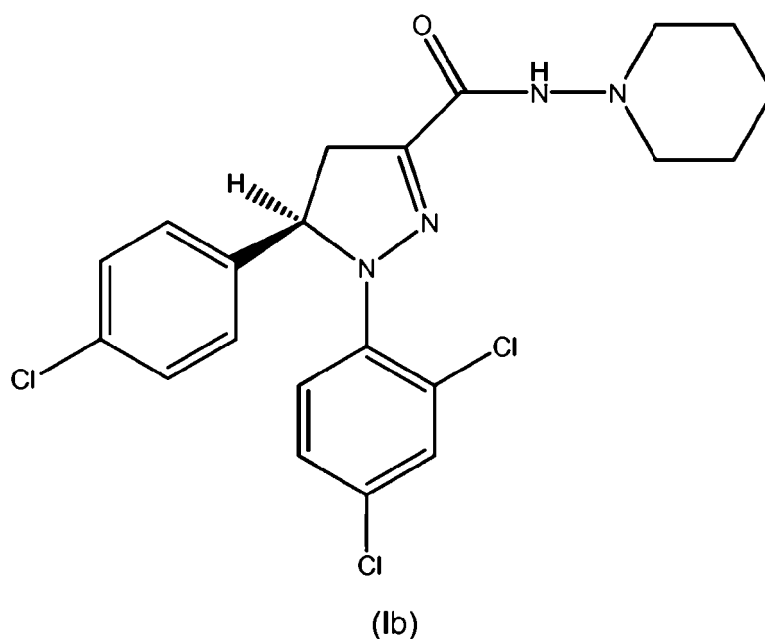
55



(Ia)

60

65



25 , opcionalmente en forma de uno o más de los polimorfos apropiados, en forma amorfa y/o sales correspondientes y/o solvatos correspondientes de los mismos,

que puede obtenerse mediante un procedimiento **caracterizado** porque

- 30 a) el/los principio/s activo/s se mezcla/n con una cantidad al menos equimolar de al menos un vehículo,
- b) después o durante la etapa (a) la mezcla se calienta hasta que la mezcla se funda o se ablande y
- 35 c) posteriormente la mezcla se enfría por debajo del punto de fusión.

2. Dispersión sólida y/o solución sólida según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el vehículo es o bien hidrófilo o bien higroscópico y tiene un punto de fusión de entre +40°C y el punto de fusión del principio activo o mezcla de principios activos +20°C.

3. Dispersión sólida y/o solución sólida según la reivindicación 1, **caracterizada** porque el vehículo se selecciona de:

- 45 • azúcares, tales como dextrosa, sacarosa, galactosa, sorbitol, maltosa, xilitol, manitol, lactosa;
- ácidos, tales como el ácido cítrico, ácido succínico;
- 50 • materiales poliméricos, tales como la povidona (PVP), poli(óxido de etileno), polietilenglicol (PEG), hidroxipropiimetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa hidroxietilcelulosa, ciclodextrina, hidroxipropilcelulosa, pectina, galactomanano;
- polímeros insolubles o entéricos, tales como ftalato de hidroxipropiimetilcelulosa, polimetacrilatos (por ejemplo Eudragit L-100, Eudragit S-100, Eudragit RL, Eudragit RS, Eudragit EPO);
- 55 • tensioactivos, tales como estearato de polioxietileno, Renex, poloxámero 188, texafor, AIP, ácido desoxicólico, ésteres de ácidos grasos superiores de polioxietileno-sorbitano (por ejemplo Tween, tal como Tween 80), los Span;
- 60 • otros, constituidos por: cera de carnauba, pentaeritritol, tetraacetato de pentaeritritilo, urea, uretano, hidroxialquilxantinas;

de preferencia los vehículos se seleccionan de

- 65 • EUDRAGIT, MYRJ 52, VITE-TPGS, GELUCIRE 50/13, HPMC-PHTALATE, HPMC, HEC, HPC-SL, PEO y/o POLOXAMER.

ES 2 347 633 B1

4. Dispersión sólida y/o solución sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque

- la temperatura de fusión en la etapa (b) está en el intervalo de entre +40 y el punto de fusión del principio activo o mezcla de principios activos +20°C; y/o
- la etapa de enfriamiento (c) se realiza reduciendo la temperatura en más de 10°C/s, de preferencia 20°C/s, hasta temperaturas inferiores a 25°C, de preferencia inferiores a 0°C; y/o se realiza poniendo en contacto la masa fundida de la etapa (b) con un entorno que tiene una temperatura de 25°C o inferior, de preferencia 0°C o inferior.

5. Dispersión sólida y/o solución sólida según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la razón molecular entre el vehículo y el principio activo es de entre 1:1 y 1:20, de preferencia es de entre 1:1 y 1:10, más de preferencia es de entre 1:2 y 1:5.

6. Composición farmacéutica **caracterizada** porque comprende la solución sólida y/o dispersión sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y opcionalmente ingredientes farmacéuticamente aceptables adicionales.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, **caracterizada** porque

- el principio activo está presente en una cantidad del 10 al 60%, de preferencia del 20 al 40% en peso basado en el peso total de la composición;

y/o

- el principio activo está presente en una cantidad de 1 a 250 mg, de preferencia de 10 a 200 mg, más de preferencia de 15 a 150 mg.

8. Composición farmacéutica que comprende la solución sólida según cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7, **caracterizada** porque es adecuada para potenciar la absorción del principio activo a través de una mucosa o de una membrana biológica.

9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, **caracterizada** porque la mucosa se selecciona de la

- mucosa nasal u olfativa,
- mucosa bucal u oral,
- mucosa gástrica,
- mucosa intestinal
- mucosa vaginal, o
- mucosa rectal,

de preferencia se selecciona de

- mucosa gástrica, o
- mucosa intestinal.

10. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, **caracterizada** porque la composición farmacéutica se selecciona de

- una composición farmacéutica para aplicación oral,
- una composición farmacéutica para aplicación nasal,
- una composición farmacéutica para aplicación bucal,
- una composición farmacéutica para aplicación rectal, o
- una composición farmacéutica para aplicación vaginal; o
- una composición farmacéutica para aplicación transdérmica

ES 2 347 633 B1

- una composición farmacéutica para aplicación sistémica;

de preferencia se selecciona de

- 5
- una composición farmacéutica para aplicación oral.

11. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, **caracterizada** porque la composición farmacéutica se selecciona de

10

- un comprimido,

- una cápsula,

15

- un sobre,

- un polvo,

20

- un comprimido oblongo,

- un gel,

- una película,

25

- un microgránulo,

- un gránulo,

30

- un implante,

- un producto multiparticulado con gránulos comprimidos para dar un comprimido,

- un producto multiparticulado con gránulos rellenos en una cápsula,

35

- un producto multiparticulado con microgránulos comprimidos para dar un comprimido,

- un producto multiparticulado con microgránulos rellenos en una cápsula, o

40

- un supositorio,

- una solución/dispersión inyectable

- un sistema transdérmico como un parche;

45

de preferencia seleccionado de

- un comprimido,

- una cápsula,

50

- un microgránulo,

- un gránulo,

55

- un producto multiparticulado con gránulos comprimidos para dar un comprimido,

- un producto multiparticulado con gránulos rellenos en una cápsula,

60

- un producto multiparticulado con microgránulos comprimidos para dar un comprimido, o

- un producto multiparticulado con microgránulos rellenos en una cápsula.

12. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, **caracterizada** porque

65

- los ingredientes farmacéuticamente aceptables adicionales están presentes en una cantidad del 5 al 95%, de preferencia del 50 al 90% en peso basado en el peso total de la composición;

ES 2 347 633 B1

y/o

- los ingredientes farmacéuticamente aceptables adicionales están presentes en una cantidad total de 0 a 300 mg, de preferencia de 0 a 250 mg, más de preferencia de 20 a 250 mg.

5

13. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12, **caracterizada** porque el/los ingrediente/s farmacéuticamente aceptables adicionales se selecciona/n de

10 un diluyente, un aglutinante y/o un lubricante, y/o opcionalmente un fluidificante, un antiadhesivo, un conservante, y/o, opcionalmente, un agente de enmascaramiento del sabor, un agente de coloreado y/o un agente aromatizante y/o un potenciador de la permeación.

15 14. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13, **caracterizada** porque la composición farmacéutica se prepara usando extrusión del fundido en caliente.

15. Una composición farmacéutica **caracterizada** porque comprende como principio activo al menos uno de:

20 • piperidin-1-ilamida del ácido (rac)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico;

• piperidin-1-ilamida del ácido (R)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,

25

• piperidin-1-ilamida del ácido (S)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,

• o mezclas de los mismos;

30 opcionalmente en forma de uno o más de los polimorfos apropiados, en forma amorfa y/o sales correspondientes y/o solvatos correspondientes de los mismos,

en una dispersión sólido/solución sólida en un vehículo, teniendo el vehículo un punto de fusión de entre +40°C y +20°C por encima del punto de fusión del principio activo y que es o bien hidrófilo o bien higroscópico;

35

y opcionalmente ingredientes farmacéuticamente aceptables adicionales.

40 16. Una composición farmacéutica para la administración oral **caracterizada** porque comprende la solución sólida y/o dispersión sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y opcionalmente ingredientes farmacéuticamente aceptables adicionales.

45 17. Solución sólida y/o dispersión sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 15 y 16, **caracterizada** porque el principio activo se selecciona de

a) piperidin-1-ilamida del ácido (rac)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico; de preferencia en

50

• forma del polimorfo α ;

• forma del polimorfo β ;

55

• forma amorfa;

• forma de un solvato, de preferencia un hidrato, más de preferencia un monohidrato;

• la base libre; o

60

• una sal con un ácido con un $pK_a \leq 3,0$, especialmente seleccionándose el ácido de ácido 2,5-dihidroxi-bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido ciclohexilsulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico y/o ácido tiociánico; siendo la sal más de preferencia un clorhidrato;

65

ES 2 347 633 B1

b) piperidin-1-ilamida del ácido (R)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico, de preferencia

de preferencia en

5

- forma del polimorfo α ;

- forma del polimorfo γ ;

10

- forma amorfa;

- forma de un solvato, de preferencia un hidrato;

- la base libre; o

15

- una sal con un ácido con un $pK_a \leq 3,0$, especialmente seleccionándose el ácido de ácido 2,5-dihidroxibenzenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido ciclohexilsulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico y/o ácido tiocianico; siendo la sal más de preferencia un clorhidrato;

20

c) piperidin-1-ilamida del ácido (S)-5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxílico,

25

de preferencia en

- forma de un polimorfo;

30

- forma amorfa;

- forma de un solvato, de preferencia un hidrato;

- la base libre; o

35

- una sal con un ácido con un $pK_a \leq 3,0$, especialmente seleccionándose el ácido de ácido 2,5-dihidroxibenzenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido ciclohexilsulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico y/o ácido tiocianico; siendo la sal más de preferencia un clorhidrato;

40

o

45

d) mezclas no racémicas de (b) y (c).

50

55

60

65

Fig. 1

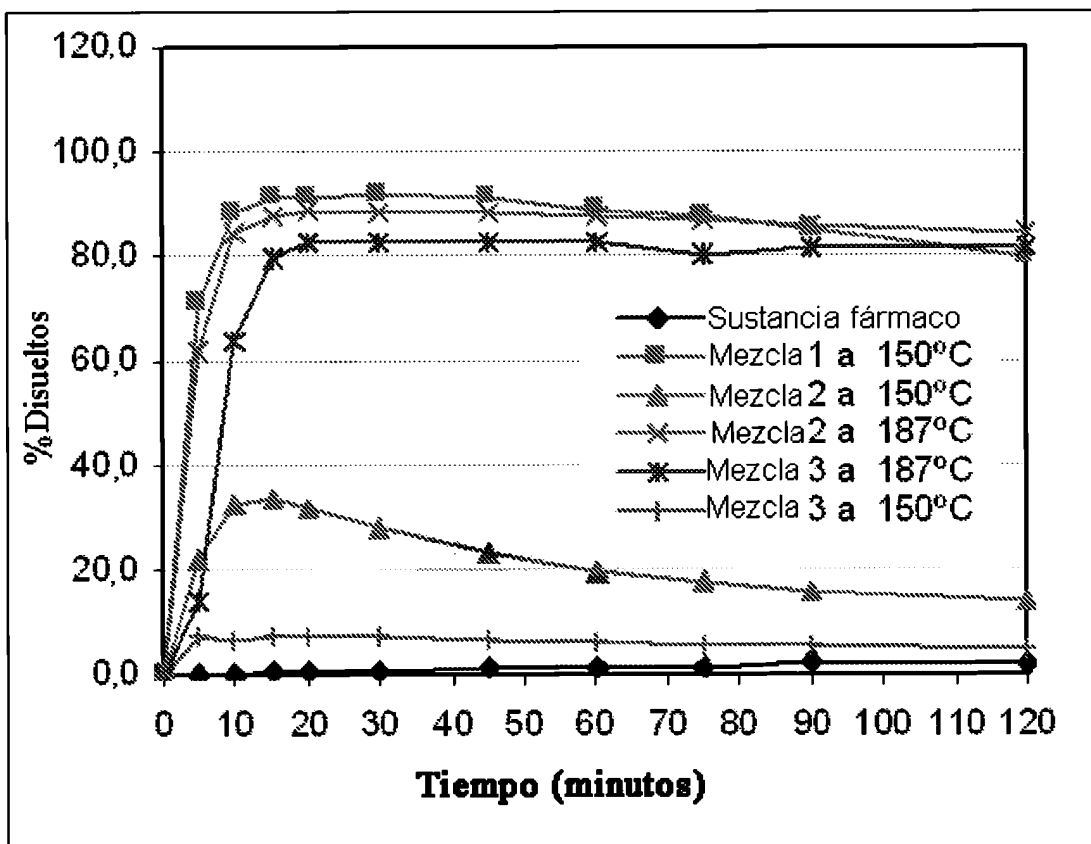
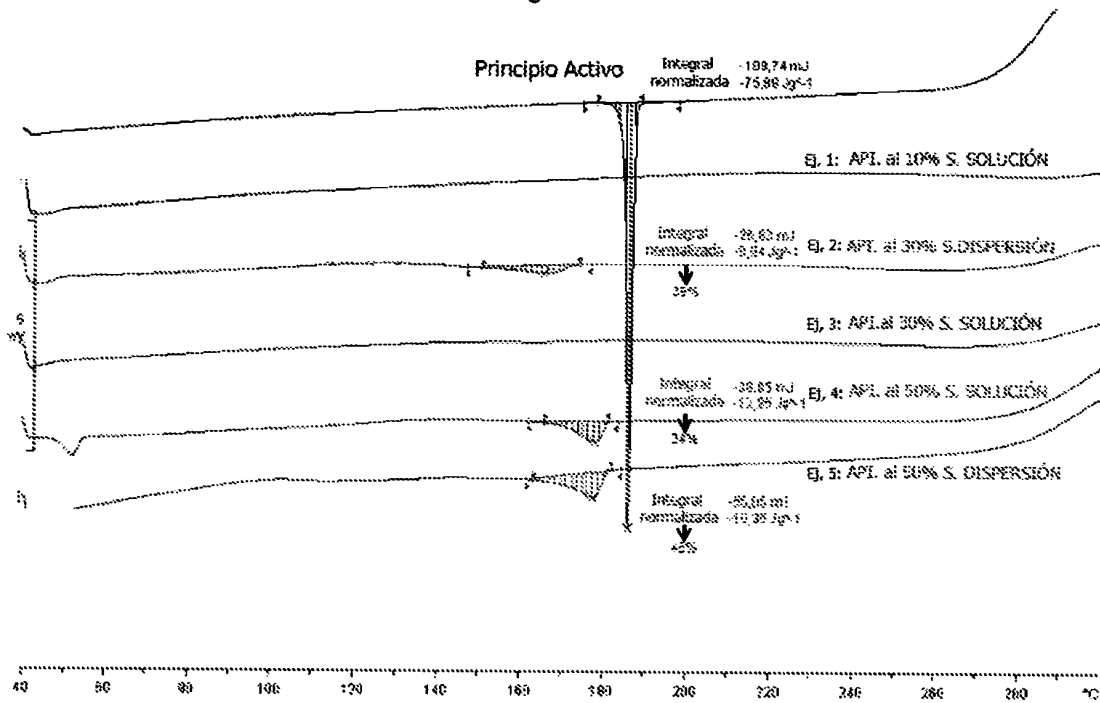


Fig. 2





OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 347 633

② N° de solicitud: 200990013

③ Fecha de presentación de la solicitud: **05.03.2008**

④ Fecha de prioridad: **06.03.2007**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ **Int. Cl.:** Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | ⑥ Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|---|----------------------------|
| X | EP 1745783 A1 (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.) 24.01.2007, párrafos [0078],[0157]; ejemplos 1,8,9,11; reivindicación 1. | 1-17 |
| X | EP 1743643 A1 (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.) 17.01.2007, párrafos [0012],[0033],[0098],[0100],[0102]; ejemplo 1; reivindicación 1. | 1-17 |

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

10.09.2010

Examinador

N. Vera Gutiérrez

Página

1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 10.09.2010

Declaración

| | | |
|--|-----------------------|-----------|
| Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986) | Reivindicaciones 1-17 | SÍ |
| | Reivindicaciones | NO |
| Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986) | Reivindicaciones | SÍ |
| | Reivindicaciones 1-17 | NO |

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

| Documento | Número Publicación o Identificación | Fecha Publicación |
|-----------|-------------------------------------|-------------------|
| D01 | EP 1745783 A | 24-01-2007 |
| D02 | EP 1743643 A | 17-01-2007 |

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a una dispersión sólida y/o solución sólida de uno o más de los principios activos seleccionados de compuestos de fórmula (I), (Ia) o (Ib) o mezclas de ambos.

El documento D01 divulga una composición farmacéutica para administración oral que comprende el derivado de pirazol de fórmula I definido en la reivindicación 1 de la solicitud. En los ejemplos 8 y 9 se preparan formas farmacéuticas por atomización sobre esferas inertes de una dispersión del principio activo con uno o más vehículos (HPMC, CMC, lauril sulfato sódico, Tween 80, carboximetilcelulosa).

En el documento D02 se describe una formulación farmacéutica que comprende nanopartículas y el compuesto pirazólico de la reivindicación 1 de la solicitud. En el ejemplo 1 se detalla la síntesis de dicho compuesto, que puede ser posteriormente formulado como comprimidos, inyectables, cremas, etc.

Los documentos citados no divulgan la existencia de dispersiones/disoluciones sólidas que comprendan el compuesto de la reivindicación 1. Por tanto, el objeto de las reivindicaciones 1-17 de la solicitud es nuevo (Artículo 6.1 L.P.).

Sin embargo, la preparación de dispersiones/disoluciones sólidas con el objetivo de mejorar la solubilidad de los principios activos es una alternativa bien conocida en el estado de la técnica. Así, en el documento D01 (párrafo [0157]) se indica que la solubilidad de un principio activo puede incrementarse preparando una dispersión sólida de dicho compuesto y un solubilizante de tipo polimérico (HPMC, PVP, PEG, etc), pudiendo emplearse también un ácido orgánico, como el ácido cítrico.

Respecto a la reivindicación 14, relativa al empleo de la extrusión del fundido en caliente, se considera que carece de actividad inventiva, dado que se trata de un procedimiento ampliamente conocido en el estado de la técnica para la preparación de dispersiones/disoluciones sólidas.

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones 1-17 de la solicitud no cumple el requisito de actividad inventiva conforme al Artículo 8.1 de la L.P.