

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 905 083**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/14 (2007.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.06.2015 PCT/GB2015/051824**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2015 WO15198033**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.06.2015 E 15732908 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.01.2022 EP 3160441**

54 Título: **Composiciones líquidas de tioureileno**

30 Prioridad:

25.06.2014 GB 201411310

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

19.04.2022

73 Titular/es:

**NORBROOK LABORATORIES LIMITED (100.0%)
105 Armagh Road
Newry, County Down BT35 6PU, GB**

72 Inventor/es:

**REYNOLDS, LOUISE y
UMRETHIA, MANISH**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 905 083 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones líquidas de tioureileno

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a nuevas composiciones líquidas que contienen metimazol, formulaciones farmacéuticas en base a dichas composiciones y su uso para disminuir los niveles de hormona tiroidea en mamíferos.

Antecedentes de la técnica

10 Las hormonas tiroideas tiroxina (T₄) y triyodotironina (T₃) juegan un papel importante en el crecimiento, desarrollo y diferenciación de las células normales. La producción de T₄ y T₃ está controlada por la hormona estimulante de la tiroides (TSH), que es secretada por la hipófisis. Un exceso de T₄ y T₃ libre circulante, o ambos, se asocia con el desarrollo de hipertiroidismo (por ejemplo, enfermedad de Grave).

15 El hipertiroidismo es un trastorno endocrino relativamente común en los mamíferos y, en particular, en humanos y gatos. Los tratamientos típicos del hipertiroidismo incluyen la administración crónica de un medicamento antitiroideo, la extirpación quirúrgica de las glándulas tiroideas o la terapia con yodo radiactivo. Estos tratamientos tienen sus limitaciones y efectos secundarios. Por ejemplo, los fármacos antitiroideos pueden ser difíciles de administrar por vía oral, especialmente si se encuentran en forma sólida. Por otro lado, la cirugía es una opción costosa y puede estar contraindicada en algunos casos para sujetos mayores que también pueden padecer otras enfermedades. Finalmente, la terapia con yodo radiactivo se puede administrar únicamente en instalaciones autorizadas y podría requerir la hospitalización del paciente.

20 Los tioureileno son compuestos antitiroideos ampliamente usados en el tratamiento del hipertiroidismo. Este grupo de fármacos incluye carbimazol, metimazol, metiltiouracilo y propiltiouracilo. Véase, Ginsberg J, et al., CMAJ 2003; 4, 168(5):575-585. Los tioureileno actúan inhibiendo la enzima tiroperoxidasa, que media la síntesis de T₄ y T₃.

En la actualidad, solo se han aprobado formulaciones sólidas de tioureileno para el tratamiento del hipertiroidismo en mamíferos. Sin embargo, hay una necesidad en la técnica de formulaciones de tioureileno alternativas que podrían mejorar o facilitar el tratamiento de esta afección en los pacientes.

25 Descripción de las Figuras

La figura 1 muestra los niveles en plasma medios de metimazol en gatos en los periodos I y II después de la administración oral de una formulación según la presente invención y los comprimidos del producto de referencia a una tasa de dosis de 5 mg de metimazol por sujeto.

Sumario de la invención

30 La presente invención se refiere a nuevas composiciones y formulaciones líquidas que comprenden metimazol, goma xantana y agua. Las composiciones y formulaciones de la invención son útiles para controlar enfermedades y afecciones asociadas con niveles de hormona tiroidea anormalmente altos, tales como el hipertiroidismo. Aún aunque las composiciones y formulaciones de la invención están en forma líquida, sorprendentemente son estables. También exhiben un perfil farmacocinético indistinguible de otras formulaciones sólidas de tioureileno ya aprobadas para la salud humana y animal. En la actualidad, no hay formulaciones líquidas estables de tioureileno autorizadas para su uso humano o animal.

40 La naturaleza líquida de las composiciones y formulaciones de la invención les confiere una ventaja significativa, ya que son más fáciles de administrar que las formas sólidas comparables. Esta última característica hace que las composiciones y formulaciones de la invención sean particularmente útiles para el tratamiento de mamíferos y, especialmente, humanos y gatos.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención se dirige a una composición que comprende:

i) aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 % p/v de metimazol, una sal, un solvato o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable,

ii) al menos aproximadamente 0.2 % p/v de goma xantana, y

45 iii) agua.

Dicha composición se caracteriza específicamente por ser una forma líquida estable.

También se describen procedimientos de preparación de las composiciones líquidas según el primer aspecto de la invención.

50 La presente invención también se refiere a una formulación farmacéutica que comprende la composición líquida según el primer aspecto de la invención y al menos un excipiente.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición líquida según el primer aspecto de la invención para su uso como medicamento.

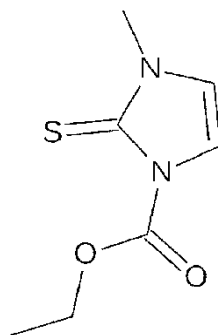
5 También se describe una composición líquida según el primer aspecto de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección debida a niveles elevados de hormonas tiroideas. También se describe el uso de una composición líquida según el primer aspecto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección asociada con niveles elevados de hormona tiroidea.

También se describe un método de reducción de los niveles de hormona tiroidea en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición líquida según el primer aspecto de la invención.

10 Descripción de las realizaciones

1. Definiciones

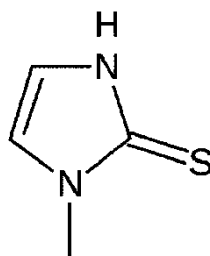
El término "carbimazol", como se usa en este documento, se refiere al 3-metil-2-sulfanilideno-imidazol-1-carboxilato de etilo, CAS [22232-54-8], un compuesto de fórmula molecular $C_7H_{10}N_2O_2S$ y fórmula estructural:



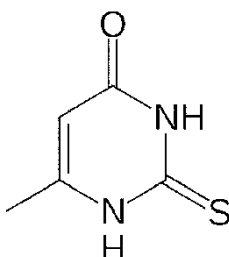
15 El carbimazol es un profármaco de metimazol. Después de su administración y absorción, el carbimazol se convierte en metimazol *in vivo*.

20 El término "excipiente", como se usa en este documento, significa cualquier componente, distinto de la(s) sustancia(s) activa(s) agregada(s) intencionalmente a la formulación de una forma de dosificación. Excipientes de ejemplo son desintegrantes, lubricantes, plastificantes, aglutinantes, rellenos, colorantes, agentes de enmascaramiento del sabor, agentes aromatizantes, estabilizantes, agentes espumantes, edulcorantes, agentes formadores de poros, ácidos (por ejemplo, ácido cítrico, ácido tartárico), cloruro de sodio, un bicarbonato (por ejemplo, sodio, potasio), azúcares y alcoholes. Algunos excipientes pueden servir para múltiples propósitos (por ejemplo, relleno y desintegración). Véase, European Pharmacopoeia 8.0.

25 El término "metimazol", como se usa en este documento, se refiere a 1-metilimidazol-2-tiol, CAS [60-56-0], un compuesto de fórmula molecular $C_4H_6N_2S$ y fórmula estructural:



El término "metiltiouracilo", como se usa en este documento, se refiere a 6-metil-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona, CAS [56-04-2], un compuesto de fórmula molecular $C_5H_6N_2OS$ y fórmula estructural:



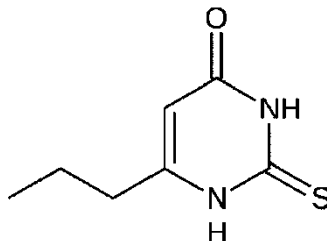
El término "Ph. EUR. 2.2.3." como se usa en este documento, se refiere al protocolo de medición "Potentiometric Determination of pH" [European Pharmacopeia 8.0, 01/2008:20203, February 2014].

5 El término "polisacárido", como se usa en este documento, se refiere a un carbohidrato complejo compuesto por una cadena de monosacáridos unidos por enlaces glucosídicos.

El término "polivinilpirrolidona", como se usa en este documento, se refiere a 1-etilpirrolidin-2-ona, CAS [9003-39-8], un compuesto de fórmula molecular $(C_6H_9NO)_n$, también conocida como PVP o povidona.

10 Los términos "prevenir", "que previene" y "prevención", como se usan en este documento, se refieren a inhibir el inicio o disminuir la aparición o recurrencia de una enfermedad en un sujeto. La prevención puede ser completa (por ejemplo, la ausencia total de células patológicas en un sujeto) o parcial. La prevención también se refiere a una susceptibilidad reducida a una afección clínica.

El término "propiltiouracilo", como se usa en este documento, se refiere a 6-propil-2-sulfanilpirimidin-4-ona, CAS [51-52-5], un compuesto de fórmula molecular $C_7H_{10}N_2OS$ y fórmula estructural:



15 El término "sujeto", como se usa en este documento, se refiere a un mamífero, tal como un ser humano, un primate no humano (por ejemplo, chimpancés, simios, especies de monos), un animal de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, cabras, caballos), un mamífero doméstico (por ejemplo, perros, gatos) o un animal de laboratorio (por ejemplo, ratones, ratas, cobayas). El término no indica ninguna edad o sexo en particular.

20 El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en este documento, se refiere a cualquier cantidad de un compuesto, composición o formulación que, cuando se administra a un sujeto: i) previene el inicio o la recurrencia o ii) provoca la reducción o remisión de la enfermedad o afección contra el cual el compuesto, composición o formulación es eficaz.

25 El término "tioureileno", como se usa en este documento, se refiere a un grupo de compuestos de fórmula general $R_1-CS-NR_2R_3$, donde R_1 , R_2 y R_3 son radicales orgánicos, usados en el tratamiento de la hipertiroiditis. Los ejemplos de compuestos de tioureileno incluyen, pero no se limitan a, carbimazol, metimazol, metiltiouracilo y propiltiouracilo.

30 El término "tratar" o "tratamiento" como se usa en este documento, se refiere a la administración de una composición o formulación de la invención a un sujeto para controlar la progresión de una enfermedad después de que se hayan manifestado sus signos clínicos. Se entiende por control de la progresión de la enfermedad los resultados clínicos beneficiosos o deseados que incluyen, pero no se limitan a, reducción de los síntomas, reducción de la duración de la enfermedad, estabilización de estados patológicos (específicamente para evitar un deterioro adicional), retraso la progresión de la enfermedad, mejora del estado patológico, y la remisión (tanto parcial como total). El control de la progresión de la enfermedad implica también una prolongación de la supervivencia, en comparación con la esperada si no se aplica tratamiento.

1. Composiciones líquidas

35 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de tioureileno, una sal, un solvato o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable, un polisacárido y un vehículo líquido. Ejemplos adicionales de compuestos de tioureileno son carbimazol, metiltiouracilo, propiltiouracilo, sus sales, solvatos, y combinaciones de los mismos farmacéuticamente aceptables. El compuesto de tioureileno es metimazol, sus sales, solvatos, y combinaciones de los mismos farmacéuticamente aceptables. La composición comprende de

aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 % p/v de metimazol, sus sales, solvatos, y combinaciones de los mismos farmacéuticamente aceptables.

5 El polisacárido de la composición de la invención se selecciona de goma xantana. Ejemplos adicionales de polisacáridos incluyen polisacáridos anfotéricos (por ejemplo, carboximetilquitosano, N-hidroxi-dicarboxietilquitosano, almidón de patata modificado), aniónicos (por ejemplo, ácido alginico, pectina, ácido hialurónico, sulfato de condroitina, goma arábiga, goma karaya, goma tragacanto, carboximetil-quitina, goma de celulosa), catiónicos (por ejemplo, quitosano, goma guar catiónica, hidroxietilcelulosa catiónica (HEC)), hidrofóbicos (por ejemplo, cetilhidroxietilcelulosa, polyquaternium 24) y no iónicos (por ejemplo, almidón, dextrinas, goma guar, éteres de celulosa (tal como hidroxietilcelulosa, metilcelulosa o nitrocelulosa)) y las combinaciones de los mismos. El polisacárido es aniónico. Los
10 ejemplos de gomas de xantano apropiadas que se pueden usar en la composición de la invención incluyen RHODIGEL® (por ejemplo, 23, 80), KELTROL® (por ejemplo, F, T, TF, 1000) y MERZAN®. Preferiblemente, se emplea una mezcla de RHODIGEL ® 23 y 80.

Preferiblemente, la composición comprende al menos aproximadamente 0.2 % p/v del polisacárido. Más preferiblemente, la composición comprende al menos aproximadamente 0.4 % p/v del polisacárido.

15 El vehículo líquido según la invención es el agua. El vehículo líquido puede estar presente en aproximadamente 40 % a 98 % p/v, preferiblemente en aproximadamente 60 a 98 % p/v, y más preferiblemente en aproximadamente 78 % a aproximadamente 98 % p/v, del volumen total de la composición, dependiendo de la naturaleza y la cantidad de otros excipientes presentes en la composición líquida.

20 En una realización adicional, la composición según la invención comprende además un agente espesante. Dicho agente espesante incluye, pero no se limita a, adipato de dialmidón acetilado, fosfato de dialmidón acetilado, almidón oxidado acetilado, almidón acetilado, almidón tratado con ácido, agar, ácido alginico, almidón tratado con alcalino, diestearato de aluminio, alginato de amonio, arabinogalactano, almidón blanqueado, alginato de calcio, carragenina, almidón tostado con dextrina, fosfato de dialmidón, almidón tratado con enzimas, goma gellan, goma guar, goma arábiga, glicerol, aceite de ricino hidrogenado, hidroxipropilcelulosa, fosfato de dialmidón de hidroxipropilo,
25 hidroxipropilmetilcelulosa, almidón de hidroxipropilo, goma karaya, goma konjac, goma de algarrobo, metil etil celulosa, metil celulosa, fosfato de monoalmidón, almidón oxidado, pectina, fosfato de dialmidón fosfato, alginato de potasio, algas eucheuma procesadas, alginato de propano-1,2-diol, polivinilpirrolidona, alginato de sodio, octenilsuccinato de sodio y almidón, goma de tara, tragacanto, citrato de trietilo o una combinación de los mismos.

30 En una versión de esta realización, el agente espesante es apropiado para su uso con agua. Preferiblemente, se usa glicerol, polivinilpirrolidona o una combinación de los mismos como agente espesante cuando se emplea agua como vehículo líquido.

Preferiblemente, la composición comprende al menos aproximadamente 0.5 % p/v del agente espesante. Más preferiblemente, la composición comprende aproximadamente del 1.0 % p/v a aproximadamente el 20 % p/v del agente espesante.

35 En una realización más, la composición según la invención comprende un agente humectante. Los ejemplos de agentes humectantes según la invención incluyen, pero no se limitan a, beta-ciclodextrina, aceite vegetal bromado, lactilato de estearoilo de calcio, sales y ésteres de colina, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, sulfosuccinato de dioctilo y sodio, estearato de magnesio, polirricinoleato de poliglicerol, estearato de polioxietileno, polisorbato (es decir, 20, 40, 60, 65, 80), emulsión de simeticona, carboximetilcelulosa sódica, lactilato de estearoilo sódico, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, triestearato de sorbitán, tartrato de estearilo, sucroglicéridos, isobutirato de acetato de sacarosa, aceite de colza hidrogenado superglicerinado, aceite de soja oxidado o una combinación de los mismos. Preferiblemente, la emulsión de simeticona se aplica como agente humectante cuando se emplea un vehículo líquido a base de agua. Cuando en su lugar se usa un vehículo oleoso hidrofóbico, se prefiere el polisorbato 80 como agente humectante. Preferiblemente, la composición comprende
40 aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 1.0 % p/v del agente humectante.

45 En una realización adicional, la composición comprende una solución reguladora de pH. Preferiblemente, la solución reguladora de pH se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, fosfato disódico dihidratado, dihidrogenofosfato sódico dihidratado y combinaciones de los mismos. Más preferiblemente, la solución reguladora de pH se usa cuando se emplea un vehículo líquido de agua. Preferiblemente, el pH de la composición líquida es de aproximadamente 3.0 a aproximadamente 7.0, y más preferiblemente de aproximadamente 4.3 a 6.0, a 25 °C medido según Ph. EUR. 2.2.3.

50 En otra realización, la composición comprende además un conservante. Los ejemplos de conservantes incluyen, pero no se limitan a, ácido benzoico, difenil (bifenilo), bórax, ácido bórico, benzoato de calcio, EDTA disódico de calcio, formiato de calcio,

55 propionato de calcio, sorbato de calcio, ácido dehidroacético, dicarbonato de dimetilo, para-hidroxibenzoato de etilo, exametilentetramina (hexamina), formaldehído, ácido fórmico, goma guaicum, p-hidroxibenzoato de heptilo, citrato de lecitina, lisozima, metilparabeno (para-hidroxibenzoato de metilo), natamicina (pimaricina), nisina, ortofenilfenol (2-hidroxibifenilo), ácido fítico, benzoato de potasio, propionato de potasio, sorbato de potasio, ácido propiónico, propilparabeno (para-hidroxibenzoato de propilo), benzoato de sodio, deshidroacetato de sodio, para-hidroxibenzoato

de etilo de sodio, formiato de sodio, para-hidroxibenzoato de metilo de sodio, ortofenilfenol de sodio, propionato de sodio, para-hidroxibenzoato de propilo de sodio, sorbato de sodio, tetraborato de sodio y tiabendazol. Preferiblemente, el conservante es benzoato de sodio. El conservante se aplica, preferiblemente, cuando se usa un vehículo líquido a base de agua.

- 5 En una realización más, las composiciones líquidas de la invención comprenden opcionalmente un colorante (por ejemplo, amarillo alimentario no. 5, rojo alimentario no. 3, azul alimentario no. 2, colorante alimentario Lake, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo) o agente aromatizante (por ejemplo, miel, caramelo, zanahoria, manzana, aceite de canela). Las composiciones líquidas de la invención también pueden incluir ingredientes adicionales usados comúnmente en la preparación de productos humanos y veterinarios. Por ejemplo, se pueden
10 agregar a las composiciones edulcorantes (por ejemplo, azúcar, sacarina), antioxidantes (por ejemplo, BHT, BHA) y dispersantes (por ejemplo, estearato de calcio).

En otra realización más, las composiciones líquidas de la invención consisten esencialmente en:

- i) aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 % p/v de metimazol, una sal, un solvato o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable,
15 ii) al menos aproximadamente 0.2 % p/v de goma xantana, y
iii) agua.

En otra realización, las composiciones líquidas de la invención consisten esencialmente en:

- i) aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 % p/v de metimazol, una sal, un solvato o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable,
20 ii) al menos aproximadamente 0.2 % p/v de goma xantana
iii) al menos aproximadamente 0.5 % p/v de un agente espesante, y
iv) agua.

3. Procedimiento de elaboración de composiciones líquidas.

- En otro aspecto, la presente invención se dirige a un procedimiento de preparación de la composición líquida de la invención, que comprende mezclar: 1) metimazol, una sal farmacéuticamente aceptable, solvato del mismo, 2) una
25 goma de xantano y 3) agua. Según el procedimiento de la invención, se mezclan aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 % p/v del compuesto de tioureileno, una sal, solvato o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable, al menos aproximadamente 0.2 % p/v del polisacárido y el vehículo líquido. En una versión adicional de este aspecto, el procedimiento de elaboración de la composición líquida de la invención
30 comprende además mezclarla con un agente espesante o humectante.

4. Formulaciones farmacéuticas

- En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende la composición líquida de la invención y al menos un excipiente. Preferiblemente, la formulación farmacéutica es apropiada para
35 administración oral tal como una solución oral. Las formulaciones de la invención se pueden producir siguiendo métodos conocidos en la técnica. Véase, Gunnar A, Ed., "Remington: The Science and Practice of Pharmacy" 20th ed. (Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, US, 2003).

- Los ejemplos de excipientes que se pueden usar para preparar las formulaciones farmacéuticas de la invención incluyen, pero no se limitan a, vehículos sólidos en polvo con bajo contenido de agua, alcoholes de azúcar (por ejemplo, manitol, xilitol, sorbitol), azúcares (por ejemplo, lactosa, fructosa, glucosa, sucrosa, sacarosa), celulosa y derivados de la celulosa (por ejemplo celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa),
40 mezclas y compuestos, respectivamente, de derivados de la celulosa con otros excipientes (por ejemplo dióxido de silicona, goma guar, carboximetilcelulosa sódica), almidones naturales o modificados (por ejemplo almidón de maíz, almidón de patata), dióxido de silicona y silicatos (por ejemplo, silicato de magnesio, aluminio y calcio) y fosfatos (por ejemplo, fosfato de calcio y magnesio), o una combinación de los mismos.

- 45 Otros excipientes apropiados para la estabilización de formulaciones incluyen, en particular, soluciones reguladoras con un valor de pH de aproximadamente 4.3 o superior, tales como soluciones reguladoras que comprenden ácido cítrico, fosfato disódico dihidratado, carbonato de sodio, dihidrogenofosfato sódico, hidrogenocarbonato sódico, hidróxido de sodio o combinaciones de los mismos.

1. Uso de composiciones o formulaciones líquidas para reducir los niveles de hormona tiroidea.

- 50 También se describe el uso de una composición líquida según la invención y una formulación farmacéutica que contiene dicha composición líquida para reducir los niveles de hormona tiroidea. En una realización particular, las

composiciones líquidas y formulaciones farmacéuticas de la invención son útiles para disminuir los niveles en plasma de las hormonas tiroideas T₃ y T₄. En una versión adicional de esta realización, las composiciones y formulaciones farmacéuticas de la invención se usan para tratar o prevenir el hipertiroidismo. Preferiblemente, las composiciones y formulaciones farmacéuticas de la invención se usan para tratar el hipertiroidismo.

- 5 Preferiblemente, las composiciones o formulaciones líquidas de la invención se administran periódicamente, tal como diariamente. El régimen de dosificación puede variar según los protocolos clínicos que sean aplicables al sujeto en tratamiento y que sean conocidos en la técnica.

Según la invención, las composiciones líquidas se pueden administrar mediante cualquier formulación adecuada para la administración oral. Las formulaciones orales apropiadas incluyen soluciones orales, suspensiones orales, 10 premezcla de alimentos, geles, cápsulas o bolos. Preferiblemente, las composiciones líquidas de la invención se administran como formulaciones farmacéuticas orales.

Procedimientos Generales

1. Procedimiento para la elaboración de composiciones líquidas a base de agua.

A. Premezcla

15 Primero, el benzoato de sodio se disuelve en 150 litros de agua purificada a 20-25 °C, usando un mezclador Silverson a baja velocidad (2500 rpm). En segundo lugar, la polivinilpirrolidona K30 (FLUKA® 81420, Sigma-Aldrich Company Ltd., Dorset, GB) se agrega a la solución y se mezcla a baja velocidad (2500 rpm). En tercer lugar, la goma xantana (RHODIGEL® 80/23, Rhodia Chimie, Boulogne-Billancourt, FR) se agrega lentamente a la mezcla y se mezcla a baja 20 velocidad (2500 rpm) durante 30 min o hasta que se disperse por completo. Finalmente, se agrega glicerol a la combinación y se mezcla a 2500 rpm durante 10 min para obtener una premezcla.

A. Solución de ingrediente activo

Fosfato disódico deshidratado, dihidrogenofosfato sódico, ácido cítrico, un compuesto de tioureileno (por ejemplo, metimazol, su sal farmacéuticamente aceptable, o el solvato de la misma) y emulsión de simeticona (DOW CORNING® Q7-2587, Dow Corning Corp., Midland, MI, EE. UU.) se agregan uno a uno a 16 litros de agua purificada a 20-25 °C y se mezclan a 2500 rpm usando un mezclador Silverson durante 10 min o hasta que se disuelven por completo para 25 obtener una solución de ingrediente activo.

B. Composición líquida

La premezcla y la solución de ingrediente activo se mezclan a 2500 rpm durante 15 min o hasta que se dispersen por completo. Posteriormente, se incorpora a la solución un agente saborizante y se mezcla con un mezclador Silverson 30 a 2500 rpm durante 5 min o hasta que se disperse. Se vierte agua purificada a 20-25 °C hasta completar 200 litros de solución y se mezcla a 2500 rpm durante 10 min o hasta su completa dispersión.

2. Procedimiento para la elaboración de composiciones líquidas a base de aceite.

Se agregan uno a uno polisorbato 80, diestearato de aluminio, aceite de ricino hidrogenado y un compuesto de tioureileno (por ejemplo, carbimazol, metimazol, metiltiouracilo, propiltiouracilo, su sal, solvato o profármaco del mismo 35 farmacéuticamente aceptable) a 16 litros de un vehículo líquido triglicérido caprílico/cáprico (MIGLYOL 8100®, Dynamit Nobel GmbH, Leverkusen, DE) y se mezclan a 2500 RPM usando un mezclador Silverson durante 10 minutos o hasta que se disuelven por completo. Se vierte la mezcla triglicérido caprílico/cáprico hasta completar 200 litros de solución y se mezcla a 2500 rpm durante 10 min o hasta su completa dispersión.

Ejemplo 1 Composiciones líquidas a base de agua

40 Se prepararon composiciones líquidas a base de agua que tenían los ingredientes y el contenido en peso por porcentaje de volumen de la tabla 1 según los protocolos anteriores.

Tabla 1

Ingrediente	O-MET-010	O-MET-030	O-MET-040
Metimazol	0.5 %	0.5 %	0.5 %
Benzoato de sodio	0.15 %	0.15 %	0.15 %
Glicerol	15 %	15 %	15 %
Polivinilpirrolidona K30	1 %	1 %	1 %
Goma xantana	0.4 %	0.2 %	---
Fosfato disódico deshidratado	0.25 %	0.25 %	0.25 %

ES 2 905 083 T3

Ingrediente	O-MET-010	O-MET-030	O-MET-040
Dihidrogenofosfato sódico	1.02 %	1.02 %	1.02 %
Ácido cítrico	0.325 %	0.325 %	0.325 %
Sabor a miel	0.2 %	0.2 %	0.2 %
Emulsión de simeticona	0.2 %	0.2 %	---
Agua purificada	81.95 %	82.15 %	82.55 %

Se almacenaron alícuotas de la solución de O-MET-010 a: i) 25 °C y 60 % de humedad relativa ("RH"), ii) 30 °C y 65 % de RH y iii) 40 °C y 75 % de RH. La estabilidad de las alícuotas se ensayó después de 1 año de almacenamiento. Se encontró que todas las alícuotas eran estables.

- 5 Se prepararon composiciones que contenían 0 % y 0.2 % p/v (es decir, O-MET-040, O-MET-030) en lugar de 0.4 % p/v de goma xantana (es decir, O-MET-010) según los protocolos anteriores. Las composiciones se almacenaron a 40 °C y 75 % de RH durante 1 año. Después de este período, se ensayó la estabilidad de las composiciones. Se encontró que las soluciones O-MET-030 y O-MET-040 eran inestables.

Ejemplo 2

- 10 Composiciones líquidas a base de aceite.

Se preparó una composición líquida a base de aceite que tenía los ingredientes y el contenido en peso por porcentaje de volumen de la tabla 2 según los protocolos anteriores.

Tabla 2

Ingrediente	O-MET-020
Metimazol	0.5 %
Polisorbato 80	0.5 %
Diestearato de aluminio	0.5 %
Aceite de ricino hidrogenado	0.5 %
Triglicéridos caprílicos/cápricos	98.0 %

- 15 Se almacenaron alícuotas de la solución de O-MET-020 a: i) 25 °C y 60 % de RH, ii) 30 °C y 65 % de RH y iii) 40 °C y 75 % de RH. La estabilidad de las alícuotas se ensayó después de 1 año de almacenamiento. Se encontró que todas las alícuotas eran estables.

Ejemplo 3. Comparación farmacocinética de la solución O-MET-010 y comprimidos recubiertos de 5 mg de Felimazol®

- 20 Un estudio farmacocinético en gatos después de la administración oral de la solución O-MET-010 y comprimidos recubiertos de 5 mg de FELIMAZOLE® para gatos (autorización de comercialización en el Reino Unido: Vm 10434/4061; Dechra Veterinary Products Ltd., Nortwich, GB) para determinar los niveles en plasma de metimazol. Los parámetros farmacocinéticos AUC_t (área bajo la curva de concentración/tiempo), $C_{m\acute{a}x}$ (la concentración máxima) y $T_{m\acute{a}x}$ (tiempo de máxima concentración).

- 25 Dieciocho gatos, con un peso de entre 4-8 kg y una edad de entre 1-8 años, se asignaron a 2 grupos de tratamiento (es decir, A, B), cada uno de los cuales constaba de 9 animales. Los animales se distribuyeron de forma que se eliminara cualquier sesgo de peso. El estudio se llevó a cabo siguiendo un protocolo cruzado escalonado de dos tratamientos y dos períodos.

- 30 A los sujetos del grupo A y B se les administró la solución O-MET-010 y los comprimidos Vm 10434/4061, respectivamente, una vez (período I). Luego, la administración se interrumpió durante 30 días (período de lavado), y luego se reanudó invirtiendo los productos de prueba: los sujetos del grupo A recibieron los comprimidos Vm 10434/4061, y los sujetos del grupo B recibieron la solución O-MET-010 una vez (período II). La solución O-MET-010 y los comprimidos Vm 10434/4061 se administraron a una dosis equivalente de 5 mg de metimazol por animal.

- 5 Se tomaron muestras de sangre por cateterismo yugular o venopunción de las venas yugulares o cefálicas usando una jeringa. Inmediatamente después de la recolección, las muestras se transfirieron a recipientes heparinizados y se colocaron en hielo, antes de centrifugar y retirar el plasma. A continuación, las muestras se analizaron mediante HPLC para determinar la concentración de metimazol. La tabla 3 muestra los valores de desviación estándar y media de varios parámetros farmacocinéticos relacionados con los niveles en plasma de metimazol después de la administración oral de la solución O-MET-010 y el comprimido Vm 10434/4061 a una tasa de dosis de 5 mg de metimazol por sujeto. Véase, la figura 1.

Tabla 3

Parámetros PK	Solución O-MET-010 (A)	Comprimido Vm 10434/4061 (B)	Proporción media (A)/(B)
C _{máx} (ppm)	1.13 ± 0.27	1.19 ± 0.25	94.96 %
T _{máx} (horas)	1.14 ± 1.04	1.02 ± 0.62	111.76 %
AUC (ppm horas)	5.85 ± 0.95	6.26 ± 1.25	93.45 %
AUMC (ppm horas ²)	23.30 ± 4.29	27.92 ± 12.32	83.45 %
MRT (horas)	3.96 ± 0.37	4.38 ± 1.12	90.41 %
T 1/2 (horas)	4.35 ± 0.64	4.85 ± 1.18	89.69 %

- 10 Los resultados anteriores demuestran que la solución O-MET-010 y las formulaciones de comprimidos Vm 10434/4061 son bioequivalentes según las reglamentaciones aplicables de la USFDA. Véase, <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/ucm079068.htm>, junio de 2014.

Ejemplo 4 Estabilidad de las composiciones líquidas

- 15 Se prepararon composiciones líquidas a base de agua que tenían los ingredientes y el contenido en porcentaje en peso por volumen de la solución de O-MET-010 de la tabla 1 según los protocolos anteriores. Se almacenaron alícuotas de las composiciones a: i) 25 °C y 60 % de RH, ii) 30 °C y 65 % de RH y iii) 40 °C y 75 % de RH. La estabilidad de las alícuotas se ensayó después de 1 año de almacenamiento. Se encontró que todas las soluciones líquidas de O-MET-010 eran estables. Véase, la tabla 4.

Tabla 4

Tiempo	Temp	RH	Metimazol (p/v %)	pH @ 25 °C	Estabilidad
0	---	----	0.524	4.45	100 %
12 meses	25 °C	60 %	0.537	4.43	100 %
12 meses	30 °C	65 %	0.537	4.46	100 %
12 meses	40 °C	75 %	0.526	4.38	100 %

20

REIVINDICACIONES

1. Una composición líquida oral que comprende:
 - i) aproximadamente 0.25 % a aproximadamente 1 % p/v de metimazol, una sal, un solvato o una combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable,
 - 5 ii) al menos aproximadamente 0.2 % p/v de goma xantana, y
 - iii) agua.
2. La composición según la reivindicación 1, que comprende al menos aproximadamente 0.4 % p/v de goma xantana.
3. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un agente espesante.
4. La composición según la reivindicación 3, en la que el agente espesante es al menos aproximadamente el 0.5 %
10 p/v del volumen total de la composición.
5. La composición según la reivindicación 3 o 4, en la que el agente espesante se selecciona del grupo que consiste en diestearato de aluminio, glicerol, aceite de ricino hidrogenado, polivinilpirrolidona y combinaciones de los mismos.
6. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un agente humectante.
7. La composición según la reivindicación 6, en la que el agente humectante es del 0.1 % a aproximadamente el 1.0
15 % p/v del volumen total de la composición.
8. La composición según la reivindicación 6 o 7, en la que el agente humectante se selecciona del grupo que consiste en polisorbato 80, emulsión de simeticona y combinaciones de los mismos.
9. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una solución reguladora de pH.
10. La composición según la reivindicación 9, en la que la solución reguladora de pH se selecciona del grupo que
20 consiste en ácido cítrico, fosfato disódico dihidratado, dihidrogenofosfato sódico dihidratado y combinaciones de los mismos.
11. La composición según la reivindicación 9, en la que el pH de la composición es al menos aproximadamente 4.3 o más.
12. La composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un conservante.
13. La composición según la reivindicación 12, en la que el conservante comprende benzoato de sodio.
14. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su uso como medicamento.

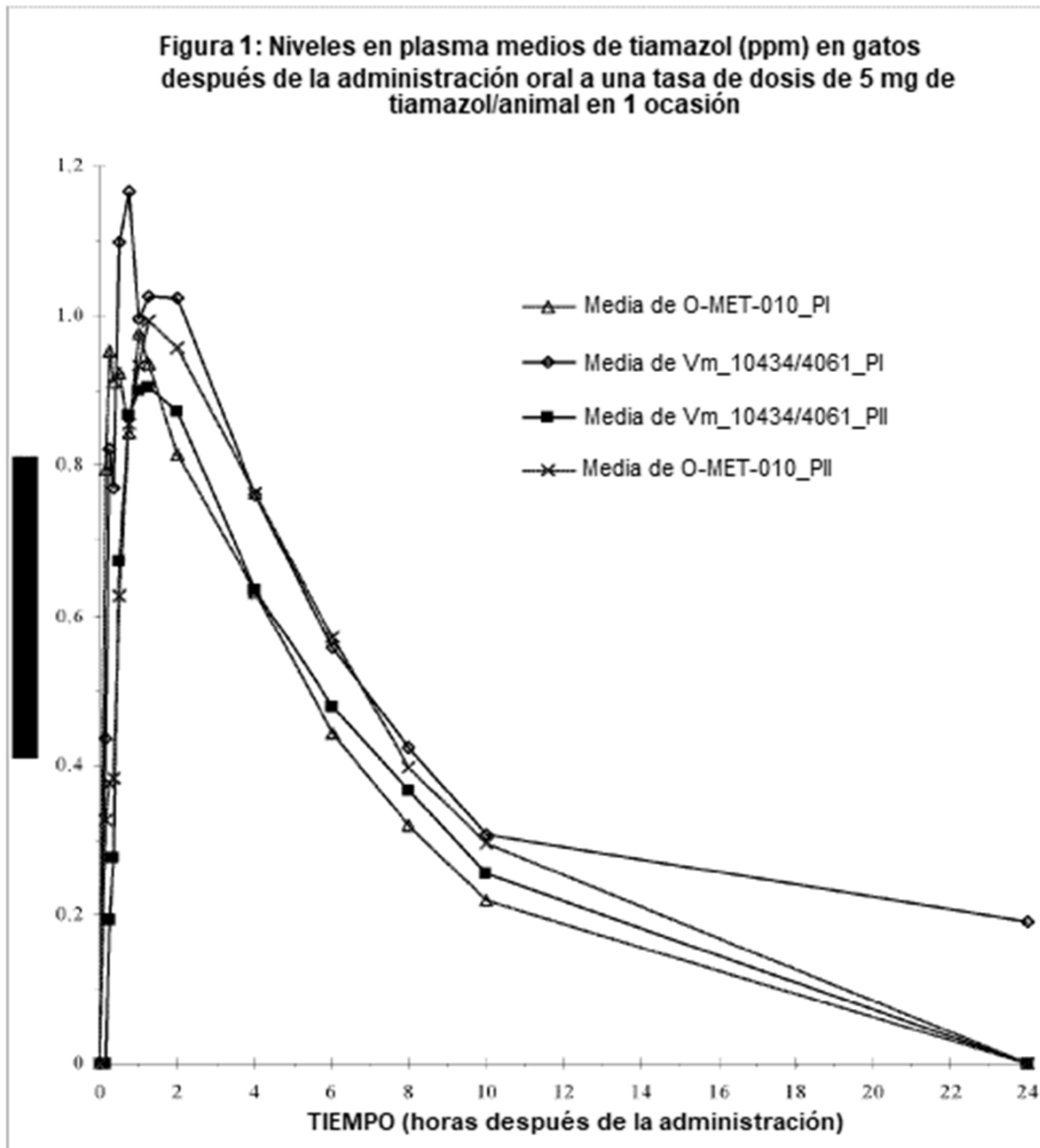


Figura 1