



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 287 544**

⑤1 Int. Cl.:

G01N 33/53 (2006.01)

G01N 33/15 (2006.01)

G01N 33/26 (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧6 Número de solicitud europea: **03779464 .1**

⑧6 Fecha de presentación : **04.11.2003**

⑧7 Número de publicación de la solicitud: **1558931**

⑧7 Fecha de publicación de la solicitud: **03.08.2005**

⑤4 Título: **Análisis de la solubilidad y la estabilidad farmacéuticas.**

③0 Prioridad: **04.11.2002 US 423366 P**
04.11.2002 US 423365 P

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2007

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

⑦3 Titular/es: **Transform Pharmaceuticals, Inc.**
29 Hartwell Avenue
Lexington, Massachusetts 02421, US

⑦2 Inventor/es: **Chen, Hong Ming;**
Guzman, Hector y
Gardner, Colin

⑦4 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

Análisis de la solubilidad y la estabilidad farmacéticas.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a procedimientos, sistemas y dispositivos destinados a la selección de formulaciones en relación con su solubilidad y estabilidad. Las formas de realización preferidas de la presente invención resultan particularmente aptas para la preparación y análisis de formulaciones que comprenden una viscosidad elevada y altas concentraciones del compuesto estudiado.

Antecedentes de la invención

Se ha demostrado que las propiedades físicas y químicas, tales como la estabilidad, la solubilidad, la disolución, la permeabilidad y la separación de la mayoría de los principios activos (API) se ven influidas por las composiciones farmacéticas que los comprenden. Por ejemplo, la absorción, la biodisponibilidad, el perfil metabólico, la toxicidad y la potencia de los API de una composición farmacética se puede ver afectada por interacciones físicas y/o químicas que se pueden producir con los excipientes de la composición. Los efectos farmacológicos de un API se pueden ver también influidos por el comportamiento de los excipientes cuando se someten a condiciones biológicas. Por ejemplo, las condiciones ácidas del estómago pueden influir en determinados excipientes que pueden aumentar o disminuir la biodisponibilidad de los API cuando éstos se administran.

Los excipientes que, cuando se combinan con un API, constituyen una composición farmacética, de un modo similar pueden influir en la síntesis de la composición, así como en la duración del producto. Por ejemplo, determinados excipientes pueden reaccionar o degenerar para formar productos que reaccionan con un API cuando se someten a determinadas condiciones, tales como la humedad o una temperatura elevada. Por motivos como los expuestos, el desarrollo de las composiciones farmacéticas, no simplemente los API de por sí, constituye una parte importante del desarrollo e investigación farmacéuticos. Además, un objetivo del desarrollo de las formulaciones es el descubrimiento de formulaciones que optimicen las características pretendidas de un compuesto de interés, tales como la estabilidad, la solubilidad y la biodisponibilidad en unas condiciones de conservación y almacenamiento y de administración.

El descubrimiento de dichas formulaciones es un procedimiento pesado y habitualmente implica el análisis de numerosos excipientes, combinaciones de excipientes y condiciones físicas. De hecho, a pesar de que existen determinadas reglas generales, el efecto de los excipientes y de las combinaciones de excipientes en las propiedades físicas y químicas de un compuesto no resulta fácil de predecir. Además, existen más de 3.000 excipientes para elegir cuando se diseña una composición farmacética y cada uno de los mismos interactúa de un modo distinto con los otros excipientes y compuestos de interés. Debido a que se encuentran implicadas demasiadas variables, la industria no dispone de tiempo ni de recursos para identificar, determinar o sacar provecho de las interacciones que se producen entre los excipientes y los productos farmacéuticos, y de este modo no se pueden proporcionar fácilmente formulaciones farmacéuticas optimizadas.

Los factores adicionales que ralentizan el desarrollo de una formulación farmacéutica comprenden, entre otros, las dificultades que surgen de la manipulación de determinados excipientes y compuestos de interés. Por ejemplo, la manipulación precisa de polvos finos, en peso o en volumen, el pipeteo preciso o la realización de proporciones alícuotas de fluidos viscosos pueden hacer de la preparación de las composiciones farmacéticas una tarea ardua y lenta. Dichos problemas resultan todavía más desalentadores cuando el compuesto de interés se encuentra disponible únicamente en pequeñas cantidades. A título de ejemplo, las formulaciones no acuosas tales como las cápsulas de gelatina pueden comprender concentraciones elevadas de compuestos de interés, habitualmente superiores a 100 mg/ml en determinados excipientes. Sin embargo, debido a que muchos de dichos excipientes son muy viscosos a temperatura ambiente, resultan difíciles de repartir con precisión en volúmenes pequeños. Además, la utilización de volúmenes grandes, que puede resultar necesaria para proporcionar datos fiables sobre las concentraciones, requiere sustancialmente la utilización de una cantidad superior del compuesto de interés de la que resulta necesaria en el desarrollo de composiciones farmacéuticas menos concentradas. Por motivos como los expuestos muchos compuestos de interés se distribuyen y se administran en formulaciones estándar que no se encuentran optimizadas para proporcionar las propiedades pretendidas de conservación y almacenamiento y de utilización. Véase, por ejemplo, *Allen's Compounded Formulations: U.S. Pharmacists Collection 1995 to 1998*, ed. Lloyd Allen.

Hasta el momento, los experimentos utilizados para analizar las composiciones que comprenden pequeñas cantidades de compuestos de interés se han realizado manualmente y en un número limitado. Ello ha impedido considerablemente la preparación y el análisis de una mayor cantidad de excipientes que puedan proporcionar ventajas inesperadas cuando se utilizan en la síntesis, conservación y almacenamiento o administración de un compuesto de interés. Existe, por lo tanto, la necesidad de procedimientos de preparación y análisis de composiciones que comprendan unas cantidades concentradas de compuestos de interés. Existe una necesidad particular de procedimientos y sistemas que se puedan utilizar para preparar formulaciones de compuestos de interés que comprendan excipientes muy viscosos.

Sumario de la invención

La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de procedimientos que se pueden utilizar para obtener fácilmente información sobre combinaciones de diversos excipientes, y dicha información se puede utilizar para desarrollar formulaciones de compuestos de interés que presenten propiedades convenientes. Por ejemplo, si un compuesto de interés es un API, las formulaciones pretendidas que lo comprendan pueden presentar unos largos períodos de conservación, pueden proporcionar el compuesto de interés en una forma biodisponible y/o pueden proporcionar el compuesto de interés con un ritmo controlado.

Otra forma de realización de la presente invención comprende un procedimiento rápido y eficaz de preparación de formulaciones de muestra que comprenden un compuesto de interés y uno o más excipientes líquidos, para determinar si el compuesto de interés es soluble en el/los excipiente(s), y realizar la selección o la clasificación de las muestras solubles basándose en uno o más criterios. Los ejemplos de dichos criterios opcionales comprenden, entre otros, la naturaleza de las reacciones de las muestras al pH, las concentraciones iónicas, los disolventes, la temperatura y la luz.

Los procedimientos específicos de la presente invención resultan particularmente útiles en la preparación y la selección de formulaciones sustancialmente no acuosas. Otros procedimientos resultan particularmente aptos para la preparación y la detección sistemática de formulaciones que comprenden concentraciones elevadas de un compuesto de interés. Otros procedimientos adicionales permiten la preparación de formulaciones que utilizan compuestos altamente viscosos (por ejemplo, excipientes).

La presente invención proporciona procedimientos de investigación de una pequeña cantidad (microgramos) o un volumen reducido (microlitros) de una formulación sustancialmente no acuosa, que comprende una concentración elevada de un compuesto de interés y que es de naturaleza muy viscosa. Los procedimientos permiten determinaciones de la solubilidad de una formulación con diversos niveles de pH, concentraciones fónicas, temperaturas, así como en distintos disolventes y bajo distintas condiciones luminosas.

Breve descripción de las figuras

Las formas de realización específicas de la presente invención se podrán comprender haciendo referencia a las figuras adjuntas.

La figura 1 es un esquema general de una forma de realización de la presente invención.

La figura 2 ilustra una representación más detallada de una forma de realización de la presente invención.

La figura 3 ilustra la consistencia con la que un aparato de la presente invención puede dispensar 0,5 microlitros de un líquido con una viscosidad aproximadamente de 400 centipoises.

La figura 4 ilustra aspectos de un puesto de visualización que se puede utilizar para identificar muestras que no comprendan sólidos.

La figura 5 ilustra un conjunto de 10 muestras dispuestas en pocillos ópticamente transparentes, comprendiendo cada uno de los mismos un compuesto de interés y un excipiente líquido distinto. Las muestras que comprenden un compuesto de interés sólido (es decir, sin disolver completamente) aparecen obstruidos.

Definiciones

Tal como se utiliza en la presente memoria y excepto cuando se indique lo contrario, la expresión “conjunto”, cuando se utiliza haciendo referencia a una pluralidad de objetos (por ejemplo, muestras) significa una pluralidad de objetos que se disponen físicamente o se indexan de algún modo (por ejemplo, con un mapa físico o en la memoria de un ordenador) que permite el seguimiento y la identificación de los elementos específicos de una pluralidad. Los conjuntos de muestras habituales comprenden por lo menos 6, 12, 24, 94, 96, 380, 384, 1530, o 1536 muestras.

Tal como se utiliza en la presente memoria y excepto cuando se indique lo contrario, el término “cantidad controlada” se refiere a una cantidad de un compuesto que se pesa, se toman cantidades alícuotas o se reparte de alguna otra forma de manera que se intenta controlar la cantidad de compuesto. Preferentemente, una cantidad controlada de un compuesto difiere de una cantidad predeterminada en un porcentaje inferior aproximadamente al 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 ó 1 por ciento de la cantidad predeterminada. Por ejemplo, se fueran a repartir, manipular o utilizar de algún otro modo 100 microgramos de un compuesto de interés, una cantidad controlada de dicho compuesto de interés presentaría preferentemente un peso comprendido entre aproximadamente 85 microgramos y aproximadamente 115 microgramos, entre aproximadamente 90 microgramos y aproximadamente 110 microgramos, entre aproximadamente 95 microgramos y aproximadamente 105 microgramos, o entre aproximadamente 99 microgramos y aproximadamente 101 microgramos. Habitualmente, la masa precisa de la cantidad controlada se determina tras repartirse.

Tal como se utiliza en la presente memoria y excepto cuando se indique lo contrario, el término “clasificar” significa organizar, indexar o de algún otro modo diferenciar los elementos de un conjunto en relación con una propiedad

específica. La clasificación se puede basar en determinaciones cualitativas o cuantitativas, y no requiere que cada elemento del conjunto se asigne a una categoría específica. Por ejemplo, la clasificación de un conjunto de muestras en función de cuanto compuesto de interés sólido se encuentra en cada una de las mismas puede constituir de un modo simple la identificación de una o más muestras del conjunto que comprende o no comprende un sólido. En una forma de realización específica, sin embargo, la clasificación de un conjunto de muestras comprende asignar a cada muestra un número, índice u otra representación que resulte indicativa de la naturaleza, la cantidad o la calidad de una propiedad específica que presenta dicha muestra en relación con las otras muestras del conjunto. Por ejemplo, la clasificación de diez muestras en función de cuanto compuesto de interés sólido se comprende en cada una de ellas puede comprender asignar un número a cada una de las muestras, presentando la muestra número 1 la mayor cantidad del compuesto de interés sólido y la muestra número 10 la menor cantidad del compuesto de interés sólido. Si dos muestras entre las diez comprenden la misma cantidad de sólido, se les puede asignar, sin que ello resulte necesario, la misma categoría y potencia.

Tal como se utiliza en la presente memoria y excepto cuando se indique lo contrario, el término “muestra” se refiere a una cantidad aislada de un compuesto o composición. Una muestra habitual comprende una cantidad controlada de un compuesto de interés y un disolvente y/o un excipiente. Las muestras específicas comprenden un compuesto de interés en una cantidad inferior aproximadamente a 25 mg, 1 mg, 500 microgramos, 250 microgramos, 100 microgramos, 50 microgramos, 25 microgramos, 10 microgramos, 5 microgramos, 1 microgramos, o 0,5 microgramos. Una muestra se puede encontrar comprendida en un recipiente (por ejemplo, un frasco, un vial o un pocillo) o se puede depositar o adsorber en una superficie. El término “muestra” comprende copias, por ejemplo $n = 2, 3, 4, 5, 6$ o más.

Tal como se utiliza en la presente memoria y excepto cuando se indique lo contrario, una composición que es “sustancialmente no acuosa” comprende un porcentaje en peso o volumen de agua inferior a 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 ó 0,5. Las composiciones que son sustancialmente no acuosas comprenden aquellas que son no acuosas.

Tal como se utiliza en la presente memoria y excepto cuando se indique lo contrario, una mezcla o un excipiente “muy viscoso” presenta una viscosidad a temperatura ambiente superior a aproximadamente 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, ó 4000 centipoises.

30 Descripción detallada de la presente invención

La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que se pueden optimizar los aspectos y procedimientos de los sistemas referidos como Fast® y CrystalMax™ en relación con un elevado rendimiento en la preparación y análisis de mezclas de compuesto de interés/excipiente tales como, entre otras, las mezclas sustancialmente no acuosas, muy viscosas y muy concentradas. Los procedimientos y sistemas a los que se hace referencia como Fast® se describen en la solicitud de patente US nº 09/628.667, que se incorpora en su totalidad en la presente memoria como referencia. Los procedimientos y sistemas a los que se hace referencia como CrystalMax™ se describen en la solicitud de patente US nº 09/756.092 y la publicación internacional WO 01/51919, incorporándose ambas en su totalidad en la presente memoria como referencia. A los procedimientos y sistemas de la presente invención se hace referencia como SFinX™.

La presente invención comprende procedimientos automatizados y de elevado rendimiento de preparación y selección de formulaciones que son sustancialmente no acuosas y/o comprenden uno o más excipientes líquidos o semisólidos (es decir, que presentan una temperatura de fusión inferior a 40°C) y una cantidad controlada de un compuesto dado, al que se hará referencia en la presente memoria como “compuesto de interés”. Los compuestos de interés comprenden, entre otros, los API. En diversos procedimientos de la presente invención se realiza la selección de mezclas de un compuesto de interés y uno o más excipientes líquidos en relación con la solubilidad del compuesto de interés en el/los excipiente(s) líquido(s). Las mezclas se pueden seleccionar aún más con relación al efecto que condiciones tales como, entre otras, el pH, las concentraciones iónicas, los disolventes, la temperatura y la luz, ejercen sobre las mismas. De este modo, los procedimientos de la presente invención pueden producir rápidamente grandes cantidades de información directamente significativa en relación con la formulación eficaz de compuestos de interés. Por ejemplo, los procedimientos de la presente invención se pueden utilizar en el desarrollo de composiciones farmacéuticas que incrementen la biodisponibilidad, la duración u otras características pretendidas de un API. Los procedimientos de la presente invención resultan aplicables específicamente a cantidades pequeñas y volúmenes reducidos de compuestos de interés y de excipientes. Una cantidad pequeña de un compuesto de interés puede ser de aproximadamente 0,5 microgramos, aproximadamente 1 microgramo, aproximadamente 5 microgramos, aproximadamente 10 microgramos, aproximadamente 15 microgramos, aproximadamente 20 microgramos, aproximadamente 25 microgramos, aproximadamente 50 microgramos, aproximadamente 100 microgramos, aproximadamente 250 microgramos, aproximadamente 500 microgramos, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 25 mg o una cantidad intermedia. Un volumen reducido de un compuesto de interés o de un excipiente puede ser aproximadamente 0,5 microlitros, aproximadamente 1 microlitro, aproximadamente 5 microlitros, aproximadamente 10 microlitros, aproximadamente 25 microlitros, aproximadamente 50 microlitros, aproximadamente 100 microlitros, aproximadamente 250 microlitros, aproximadamente 500 microlitros o un volumen intermedio.

Por consiguiente, una primera forma de realización de la presente invención comprende un procedimiento de selección de composiciones que comprenden un compuesto de interés, que comprende: (a) la preparación de un conjunto de muestras sustancialmente no acuosas, en el que cada muestra del conjunto comprende una cantidad controlada del compuesto de interés y un excipiente líquido, y en la que por lo menos dos de las muestras difieren en relación con

el excipiente líquido que comprenden y/o la concentración del compuesto de interés; (b) la identificación de muestras del conjunto en las que por lo menos algún compuesto de interés se encuentra disuelto en el excipiente líquido; y (c) la clasificación de las muestras identificadas.

5 Una segunda forma de realización de la presente invención comprende un procedimiento de selección de composiciones que comprende un compuesto de interés, que comprenden: (a) proporcionar una pluralidad de excipientes líquidos y/o combinaciones miscibles de excipientes líquidos; (b) preparar un conjunto de muestras sustancialmente no acuosas haciendo entrar en contacto, en cada muestra, una cantidad controlada del compuesto de interés con un excipiente líquido o una combinación miscible de excipientes líquidos obtenidos de la pluralidad, en la que por lo
10 menos dos de las muestras difieren en relación con el excipiente líquido o combinación miscible de excipientes líquidos que comprenden y/o la concentración del compuesto de interés; (c) identificar muestras del conjunto en las que por lo menos algún compuesto de interés se encuentra disuelto en el excipiente líquido o combinación de excipientes líquidos miscibles; y (d) la clasificación de las muestras identificadas.

15 Diversos aspectos de dichas y otras formas de realización de la presente invención se estudiarán a continuación.

Compuestos de interés

20 Las formas de realización de la presente invención se pueden utilizar para descubrir nuevas formulaciones útiles de una amplia variedad de compuestos de interés. Los ejemplos de compuestos de interés comprenden, entre otros, los principios activos de productos farmacéuticos, complementos nutritivos, medicinas heterodoxas, alimentos medicinales, compuestos sensitivos, productos agroquímicos, formulaciones de consumo y formulaciones industriales. Los compuestos de interés particulares son principios activos farmacéuticos (API). Los compuestos de interés específicos presentan una solubilidad inferior a aproximadamente 1 mg/ml, inferior a aproximadamente 100 microgramos/ml o
25 inferior a aproximadamente 10 microgramos/ml.

Los productos farmacéuticos son sustancias que presentan un efecto terapéutico, preventivo de las enfermedades, diagnóstico o profiláctico cuando se administran a un animal o a un ser humano, y comprenden los fármacos con prescripción o sin receta. Algunos ejemplos de compuestos de interés se encuentran listados en *2000 Med. Ad. News*
30 19-56-60 y *The Physicians Desk Reference* 56ª ed. (2002). Los ejemplos de productos farmacéuticos de uso veterinario comprender, entre otros, vacunas, antibióticos, compuestos potenciadores del crecimiento y productos para eliminar los gusanos. Otros ejemplos de productos farmacéuticos de uso veterinario se encuentran listados en el *The Merck Veterinary Manual* 8ª ed., Merck and Co., Inc., Rahway, NJ, 1998; *The Encyclopedia of Chemical Technology* 24 Kirk-Othomer (4ª ed. en 826); y A.L. Shore and R. J. Magee, *Veterinary Drugs* en ECT, vol. 21 (2ª ed.) (American
35 Cyanamid Co.).

Los complementos nutritivos son sustancias acalóricas o con un nivel de calorías insignificante que se administran a un animal o a un ser humano para proporcionar una ventaja nutritiva o sustancias acalóricas o con un nivel de calorías insignificante administradas en un alimento para dotar al alimento de una ventaja estética, relacionada con la textura, estabilizante o nutritiva. Los complementos nutritivos comprenden, entre otros, sustancias de enlace con los lípidos,
40 tales como el caduceo; aceites de pescado; extractos de plantas, tales como los extractos de ajo y de pimienta; vitaminas y minerales; aditivos alimenticios, tales como conservantes, acidulantes, elementos antiaglutinantes, elementos antiespumantes, antioxidantes, elementos no digeribles, elementos colorantes, elementos de curado, fibras nutritivas, emulsionantes, enzimas, elementos endurecedores, humectantes, elementos fermentadores, lubricantes, edulcorantes
45 no nutritivos, disolventes aptos para alimentos, espesantes; sucedáneos de grasas; aromatizantes y elementos nutritivos tales como los anorexígenos. Los ejemplos de complementos nutritivos se encuentran listados en (1994) *The Encyclopedia of Chemical Technology*, 11 Kirk-Othomer (4ª ed. 805 a 833). Los ejemplos de vitaminas se encuentran listados en (1998) *The Encyclopedia of Chemical Technology*, 25 Kirk-Othomer (4ª ed. en 1) y en Goodman & Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9a ed., Joel G. Harman and Lee E. Limbird, editores, McGraw-Hill, 1996
50 p.1547. Los ejemplos de minerales se encuentran listados en *The Encyclopedia of Chemical Technology*, 16 Kirk-Othomer (4ª ed. en 746) y en *Mineral Nutrients* en ECT 3ª ed., vol. 15, p. 570 a 603, por C. L. Rollinson y M. G. Enig, Universidad de Maryland.

Las medicinas heterodoxas son sustancias, preferentemente sustancias naturales tales como vegetales o extractos
55 o concentrados vegetales, que se administran a un paciente para el tratamiento de un trastorno o para su salud general o su bienestar, que no requiere la autorización de la FDA. Los ejemplos de medicinas heterodoxas comprenden, entre otros, el *Ginkgo biloba*, las raíces de ginseng, las raíces de valeriana, la corteza de roble, la kava, las equináceas, las raíces de *Harpagophyti*. Otros ejemplos se encuentran listados en *The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicine*, Mark Blumenthal *et al.*, editores, Integrative Medicine Communications,
60 1998.

Los alimentos medicinales son alimentos o productos alimenticios que presentan tanto un valor energético como unas propiedades farmacéuticas o terapéuticas. Los ejemplos de los alimentos medicinales comprenden, entre otros, el ajo, la pimienta, el salvado y la fibra, y las bebidas medicinales. Otros ejemplos se encuentran listados en M.C. Linder,
65 ed. *Nutritional Biochemistry and Metabolism with Clinical Applications*, Elsevier, New York, 1985; Pszczola *et al.*, 1998 *Food technology* 52: 30-37 y Shukla *et al.*, 1992 *Cereal Foods World* 37: 665-666.

Excipientes

Los excipientes se combinan con un compuesto de interés para proporcionar las formulaciones de la presente invención. Los excipientes habituales son líquidos o semisólidos a temperatura ambiente a pesar de que pueden ser muy viscosos. Los semisólidos se definen como materiales con una temperatura de fusión comprendida entre la temperatura ambiente y los 40°C. Tal como se utiliza en la presente memoria y excepto cuando se indique lo contrario, el término "líquido" se refiere a aquellos materiales definidos como semisólidos. Un excipiente líquido, según la presente invención, comprende excipientes con una temperatura de fusión inferior a los 40°C. De hecho, algunas formas de realización particulares de la presente invención permiten la preparación y el análisis de formulaciones que utilizan excipientes que presentan una viscosidad a temperatura ambiente superior a aproximadamente 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500 ó 4000 centipoises. En algunos casos, dichos excipientes pueden resultar necesarios para proporcionar formulaciones que comprendan las concentraciones pretendidas de compuestos de interés.

Los excipientes pueden ser nuevos, pero preferentemente se utilizan excipientes disponibles comercialmente que se reconocen generalmente como seguros (GRAS). A pesar de que algunas formas de realización particulares de la presente invención utilizan agua como excipiente, los excipientes líquidos habituales son sustancialmente no acuosos o no acuosos.

Los ejemplos de excipientes que se pueden utilizar en diversas formas de realización de la presente invención comprenden, entre otros, acidulantes, tales como el ácido láctico, el ácido clorhídrico, y el ácido tartárico; elementos solubilizantes, tales como agentes tensoactivos no iónicos, catiónicos y aniónicos; absorbentes, tales como la bentonita, la celulosa y el caolín; elementos alcalificantes, tales como la dietanolamina, el citrato potásico y el bicarbonato sódico; elementos antiaglutinantes, tales como el fosfato cálcico tribásico, el trisilicato magnésico y el talco; elementos antibióticos, tales como el ácido benzoico, el ácido sórbico, el alcohol bencílico, el cloruro de bencetonio, el bronopol, los alquilparabenos, la cetrimida, el fenol, el acetato fenilmercúrico, el timerosol y el fenoxietanol; antioxidantes, tales como el ácido ascórbico, el α -tocoferol, el propilgalato y el metabisulfito sódico; aglutinantes, tales como la goma arábiga, el ácido alginico, la carmelosa, la hidroxietilcelulosa; la dextrina, la gelatina, la goma de guar, el silicato de magnesio y aluminio, la maltodextrina, la povidona, el almidón, el aceite vegetal y la ceína; elementos amortiguadores, tales como el fosfato sódico, el ácido málico y el citrato potásico; elementos quelantes, tales como el EDTA, el ácido málico y el maltol; elementos de recubrimiento, tales como el azúcar complementario, el alcohol cetílico, el alcohol polivinílico, la cera de carnauba, la lactosa, el maltitol, el dióxido de titanio, excipientes de liberación controlada, tales como la cera microcristalina, la cera blanca y la cera amarilla; desecantes, tales como el sulfato cálcico; detergentes, tales como el laurilsulfato sódico; diluyentes, tales como el fosfato cálcico, el sorbitol, el almidón, el talco, el lactitol, los polimetacrilatos, el cloruro sódico y el plamitoestearato de glicerilo; desintegrantes, tales como el dióxido de silicio coloidal, la croscarmelosa sódica, el silicato de magnesio y aluminio, la polacrilina potásica y el glucolato de almidón sódico; elementos dispersantes, tales como el poloxámero 386 y ésteres grasos de polioxietileno (polisorbatos); emolientes, tales como el alcohol cetearílico, la lanolina, el aceite de vaselina, el petrolato, el colesterol, el miristato de isopropilo y la lecitina; elementos emulsionantes, tales como la cera emulsionante aniónica, la monoetanolamina, los triglicéridos de cadena media; elementos aromatizantes, tales como el etil maltol, la etil vainillina, el ácido fumárico, el ácido málico, el maltol y el mentol; humectantes, tales como la glicerina, el propilenglicol, el sorbitol y la triacetina; lubricantes, tales como el estearato cálcico, el aceite de colza, el palmitoestearato de glicerilo, el óxido magnésico, el poloxámero, el benzoato sódico, el ácido esteárico y el estearato de cinc; disolventes, tales como los alcoholes, el fenilformato de bencilo, los aceites vegetales, el ftalato de dietilo, el oleato de etilo, la glicerina, el glucofurol, para la indigotina, el macrogol, para el amarillo naranja S, para la tartacina, la triacetina; elementos estabilizantes, tales como las ciclodextrinas, la albúmina, la goma de xantana; y elementos de tonicidad, tales como la glicerina, la dextrosa, el cloruro potásico y el cloruro sódico; y mezclas de los mismos. Otros excipientes, tales como los aglutinantes o las sustancias de relleno resultan conocidos para los expertos en la materia. Véase, por ejemplo *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª ed., ed. Alfonso Gennaro, Mack Publishing Co. Easton, PA, 1995; *Handbook of Pharmaceutical Excipients* 3ª edición, ed. Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington D.C. 2000.

Las formulaciones pueden comprender uno o más excipientes. Por ejemplo, una formulación puede comprender uno, dos, tres, cuatro, cinco o más excipientes, además de un compuesto de interés. Una formulación binaria comprende dos excipientes y un compuesto de interés, una formulación ternaria comprende tres excipientes y un compuesto de interés, y así sucesivamente.

Los ejemplos adicionales no limitativos de excipientes comprenden: los monoglicéridos acetilados, los diésteres C8/C10 de propilenglicol de aceite de coco, los triglicéridos de los ácidos caprílico y cáprico, el aceite de ricino, el aceite de coco, el aceite de maíz, el aceite de semilla de algodón, los monoglicéridos diacetilados, el etilenglicol, el gelucire 33/01, la glicerina, el linoleato de glicerilo, el oleato de glicerilo, el ricinoleato de glicerilo, el aceite de coco hidrogenado, el ácido linoleico, el aceite de vaselina, los monoglicéridos y diglicéridos del aceite de coco (C8/C10), la monooleína y el propilenglicol (en una proporción de 90:10), el alcohol miristílico, el ácido oleico, el aceite de oliva, el aceite de palma, el aceite de cacahuete, los acilglicerolos PEG 60 de almendra, el isostearato de PEG-6, el acilglicerol del PEG-8 y los ácidos caprílico y cáprico, los acilglicerolos de macrogol-8 y caprilcaproílo, el poloxámero 331, el PEG 1000, el PEG 200, el PEG 300, el PEG 400, el PEG 600, el 3-diisostearato de poliglicerol, el 6-dioleato de poliglicerol, el trioleato de polioxietileno y glicerina, el aceite de ricino y macrogol 30, el aceite de ricino y macrogol 35, el aceite de ricino y macrogol 40, el estearato de macrogol 40, el propilenglicol 2000, el polipropilenglicol 725, el polisorbato 20, el polisorbato 40, el polisorbato 60, el polisorbato 80, el propi-

lenglicol, el monocaprilato de propilenglicol, el monolaurato de propilenglicol, el aceite de cártamo, el aceite de sésamo, el monolaurato de sorbitán, el monooleato de sorbitán, el trioleato de sorbitán, aceite de soja, el aceite de girasol, la triacetina, la trietanolamina, la trilaurina, el agua, el alcohol bencílico, el benzoato bencílico, el éter monoetilíco de dietilenglicol, el éter monoetilíco de etilenglicol, la isopropanolamina, el alcohol cetearílico, el alcohol cetílico, las ceras de ésteres cetílicos, el ácido acético, el etanol, la ciclodextrina, el poloxámero 188, y el hidróxido sódico.

La presente invención comprende formulaciones que comprenden un fármaco y uno, dos, tres, cuatro o cinco cualesquiera de los excipientes que se encuentran listados en la presente memoria (por ejemplo, anteriormente). Cada una de las combinaciones se encuentra comprendido como una especie individual de la presente invención. Cada especie puede encontrarse asimismo excluida de la presente invención.

Preparación de un conjunto

En una forma de realización típica de la presente invención, cada muestra de un conjunto comprende por lo menos dos elementos: un compuesto de interés y un excipiente líquido. Las muestras pueden comprender también uno o más excipientes líquidos. En un conjunto típico, las muestras diferirán entre sí en la concentración del compuesto de interés y/o del/de los excipiente(s) que comprenden. En determinadas circunstancias, cada una de las muestras de un conjunto será distinta de las otras. En otras circunstancias, se pretende realizar repeticiones en el conjunto a fin de disminuir el error experimental.

Las muestras de conjuntos específicos comprenden una cantidad del compuesto de interés inferior a aproximadamente 25 mg, 1 mg, 500 microgramos, 250 microgramos, 100 microgramos, 50 microgramos, 25 microgramos, 10 microgramos, 5 microgramos, 1 microgramo o 0,5 microgramos. Las muestras de conjuntos específicos comprenden una cantidad de excipiente(s) líquido(s) inferior a aproximadamente 500 microlitros, 250 microlitros, 100 microlitros, 50 microlitros, 25 microlitros, 10 microlitros, 5 microlitros, 1 microlitro o 0,5 microlitros. Los conjuntos particulares comprenden muestras que comprenden concentraciones elevadas del compuesto de interés, por ejemplo, concentraciones superiores a aproximadamente 1 mg/ml, aproximadamente 10 mg/dl, aproximadamente 25 mg/ml, aproximadamente 50 mg/ml, aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 200 mg/ml, aproximadamente 300 mg/ml, aproximadamente 400 mg/ml, aproximadamente 500 mg/ml o una concentración intermedia. En las formas de realización típicas de la presente invención, se utilizan para contener las muestras recipientes tales como tubos, frascos o pocillos. Además, uno o más de los recipientes se utilizan habitualmente como controles, para facilitar la selección automatizada de los conjuntos. Los controles habituales no comprenden muestra alguna, sino que comprenden únicamente el compuesto o únicamente excipiente(s).

Cada una de las muestras se prepara añadiendo una cantidad controlada de uno o más sólidos (por ejemplo, el compuesto de interés y excipientes sólidos opcionales) a cada recipiente (excepto, posiblemente, uno o más que se utilizan como controles), tras lo que se añade a cada recipiente una cantidad controlada de uno o más líquidos (por ejemplo, uno o más excipientes líquidos). Naturalmente, el orden particular en que se combinan los sólidos y líquidos se puede variar tal como se pretenda. Por ejemplo, uno o más excipientes líquidos se pueden añadir antes de que se añada la cantidad controlada de uno o más sólidos, o se puede repartir la cantidad controlada de uno o más sólidos antes de que entren en contacto con uno o más excipientes líquidos. Se pueden añadir a cada recipiente varillas de agitación o centrífugas para garantizar una buena mezcla de su contenido. Las muestras se pueden calentar también para facilitar que el compuesto de interés de cada muestra se disuelva, en el grado que ello resulte posible, en el/los excipiente(s) líquido(s). En diversas formas de realización de la presente invención, la formación de conjuntos se realiza utilizando técnicas automatizadas que permiten una preparación rápida de conjuntos grandes de muestras.

Si el compuesto de interés es un líquido a temperatura ambiente, se puede transferir a los tubos, pocillos u otros recipientes que constituyen un conjunto utilizando las técnicas convencionales (por ejemplo, utilizando una pipeta). Si se trata de un líquido viscoso, un procedimiento preferido para transferirlo a un pocillo o tubo comprende la utilización de una bomba volumétrica. A pesar de que se pueden utilizar otros tipos de bombas, se comprobó que las bombas volumétricas presentaban una reproducibilidad inesperadamente alta en la distribución de pequeños volúmenes de líquido viscoso. La transferencia controlada del líquido viscoso se puede ver facilitada mediante un medio de calentamiento de la bomba y los conductos de transferencia mientras se encuentra en la bomba y/o mientras se está transfiriendo. En otra forma de realización, la bomba y los conductos de transferencia se calientan utilizando serpentines de calefacción dispuestos alrededor de la bomba y de los conductos, a lo largo de la trayectoria del líquido. Por ejemplo, se pueden disponer la bomba y los conductos de calefacción en contacto con los medios de calefacción en un porcentaje superior al 20 por ciento, el 30 por ciento, el 40 por ciento, el 50 por ciento, el 60 por ciento, el 70 por ciento, el 80 por ciento, el 90 por ciento, o superior al 90 por ciento. Algunos o todos los conductos de transferencia pueden entrar en contacto con los medios de calefacción. En otra forma de realización, tras repartir la cantidad pretendida de líquido, se aplica una baja presión de corta duración a cada conducto de transferencia suficiente para extraer la mayor parte o sustancialmente todo el líquido que no se ha distribuido en los pocillos (por ejemplo, que se encuentran suspendidas del exterior de la boquilla de transferencia, de vuelta a la boquilla de transferencia). Dicha baja presión provoca que cualquier líquido que permanezca en la boquilla del aparato distribuidor vuelva al interior de la boquilla de transferencia y de este modo se evita una distribución excesiva del líquido pretendido. Dicha técnica resulta especialmente útil en la manipulación de líquidos que presentan una baja tensión superficial (es decir, inferior a aproximadamente 40 dinas/cm). Los compuestos de interés sólidos se pueden transferir utilizando procedimientos convencionales, aunque

se prefieren las técnicas que se describen en las solicitudes provisionales US nº 60/423.377, 60/424.001, y 60/430.089, presentada el 4 de noviembre de 2002, el 6 de noviembre de 2002, y el 2 de diciembre de 2002, respectivamente, que se incorporan en su totalidad en la presente memoria como referencia.

Los excipientes sólidos y líquidos se pueden transferir a los conductos, pocillos u otros recipientes que constituyen un conjunto utilizando los mismos procedimientos y dispositivos utilizados para transferir el compuesto de interés. En otra forma de realización de la presente invención se llena una pluralidad de recipientes con excipientes líquidos antes de preparar el conjunto. Los recipientes se pueden cargar también con mezclas de excipientes miscibles. Dichas mezclas se preparan preferentemente (y se confirma su miscibilidad) antes de la preparación del conjunto. De este modo, se pueden determinar las composiciones que no son miscibles y excluirlas del uso sin que se produzca una pérdida innecesaria del compuesto de interés. En otra forma de realización, los recipientes de los que se ha comprobado que comprenden disolventes miscibles o de algún otro modo apto se desplazan físicamente (por ejemplo, robóticamente) para proporcionar un conjunto, o paleta, de disolventes que se puede utilizar en la preparación de un conjunto de muestras.

En otra forma de realización, cada uno de los recipientes de excipientes se une a una bomba o dispositivo similar que se puede utilizar para repartir cantidades controladas del excipiente en los pocillos de un conjunto de muestras. En una forma de realización, la distribución de los excipientes se realiza utilizando medios automatizados, permitiendo una preparación de las muestras rápida y automatizada.

Determinación de la solubilidad

Una vez se han preparado las muestras que comprenden el compuesto de interés y uno o más excipientes líquidos, se analizan para determinar la solubilidad el compuesto de interés. Sin embargo, antes de realizar el análisis de la solubilidad, las muestras preferentemente se cierran y se conservan, o se incuban, bajo unas condiciones suficientes para garantizar que el compuesto de interés de cada muestra disponga de una oportunidad adecuada para disolverse en el/los excipiente(s) líquido(s) en el mayor grado posible. Los ejemplos de condiciones suficientes comprenden, entre otras, la agitación (por ejemplo, agitación con ayuda de una varilla o sonicación) y calentar durante un período de tiempo adecuado.

Se puede realizar la selección sistemática de las muestras del conjunto en relación con su solubilidad de diversos modos. Algunos procedimientos son automatizados y un procedimiento, por ejemplo, utiliza un equipo y software de tratamiento de imágenes. En una forma de realización de dicho procedimiento, los recipientes (por ejemplo, conductos, frascos o pocillos) que contienen cada una de las muestras del conjunto son transparentes (es decir, no bloquean completamente la transmisión de la luz visible o infrarroja). Tras su incubación, se cargan en un puesto de tratamiento de imágenes, en el que la luz se hace pasar a través de cada muestra y se detecta utilizando una cámara digital. La imagen obtenida para cada muestra se compara con la de un recipiente de control, que no contiene sólidos, y se identifican los que aparecen sin sólidos.

Se pueden utilizar otras técnicas para detectar si un compuesto de interés sólido se encuentra disuelto en un excipiente líquido. Por ejemplo, las determinaciones de la turbidez resultan muy adecuadas para dichas determinaciones y se pueden automatizar fácilmente. Se pueden utilizar otros procedimientos muy conocidos para proporcionar información más detallada acerca cuánto compuesto de interés se ha disuelto en un excipiente. Los ejemplos comprenden, entre otros, la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), la espectroscopia de rayos UV, la espectroscopia de fluorescencia, la cromatografía de gases, la densidad óptica y la colorimetría. En otra forma de realización de la presente invención, se filtran o se centrifugan las muestras para garantizar que sus partes líquidas no presentan sólidos antes de su análisis. Los procedimientos adicionales de determinación de la solubilidad, y la naturaleza de la propia solubilidad, resultan muy conocidos. Véase por ejemplo, Streng *et al.*, 1984 J. Pharm. Sci. 63: 605; Kaplan, *Drug Metab. Rev.* 1: 15 (1972); Remington's *Pharmaceutical Sciences*, p. 1456-1457 (18ª ed., 1995); o Fiese *et al.*, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, p. 185-188 (3ª ed., 1986).

Selección y clasificación

Según la presente invención, las muestras de un conjunto se seleccionan y se clasifican inicialmente durante las determinaciones de cuáles, si es que existe alguna, de las mismas no comprenden sólidos (por ejemplo, compuestos de interés sólidos). La caracterización adicional de las muestras se puede utilizar para clasificar las mismas más completamente. En particular, las muestras que comprenden únicamente líquido se pueden utilizar utilizando procedimientos tales como, entre otros, la HPLC, la espectroscopia de Raman (por ejemplo, la espectroscopia por resonancia de Raman) y la espectroscopia de absorción y transmisión para determinar si el compuesto de interés ha experimentado alguna degradación química. Al mismo tiempo, se pueden preparar las muestras que comprenden algún sólido para separar sus partes sólidas y líquidas (por ejemplo, mediante filtración o centrifugación), y se pueden utilizar las características de una o más partes para clasificar aún más las muestras. Se pueden utilizar procedimientos tales como, entre otros, la HPLC, la resonancia magnética nuclear (NMR) (por ejemplo, ¹H y ¹³C NMR), la espectroscopia de Raman y la espectroscopia de emisión (por ejemplo absorción y emisión de luz infrarroja, visible y ultravioleta) para analizar la parte líquida de cada muestra, por ejemplo para determinar cuánto compuesto de interés comprende y si ha experimentado alguna degradación química. Del mismo modo, se pueden utilizar procedimientos tales como, entre otros, la HPLC, la NMR, la espectroscopia de Raman, la espectroscopia de rayos X, la difracción de rayos X en polvo, la espectroscopia de absorción y emisión, la selección por birrefringencia, la calorimetría de exploración dife-

rencial (DSC), el análisis termogravimétrico (TGA), y la determinación del tamaño de las partículas para determinar la naturaleza física y química de las partes sólidas de las muestras.

Se pueden clasificar también las muestras según la velocidad en que sus partes sólidas (por ejemplo, el compuesto de interés sólido) se disuelven en sus partes líquidas (por ejemplo excipientes líquidos). A fin de obtener dicha información, se preparan nuevos conjuntos de muestras bajo unas condiciones que permitan la determinación cinética de la solubilidad. En un ejemplo, la velocidad a la que se disuelve un compuesto de interés sólido en excipiente líquido de una muestra de interés se determina preparando un nuevo conjunto de muestras, que comprende cada una de ellas una cantidad controlada del compuesto de interés. Se añade una cantidad controlada del excipiente líquido a cada una de las muestras del nuevo conjunto, pero en períodos de tiempo distintos. Por ejemplo, en el instante 0, se añade líquido a la muestra número 1; en el instante 1, se añade líquido a la muestra número 2; etcétera. En el instante final, se separan las partes sólida, si existe alguna, y líquida de cada muestra del nuevo conjunto (por ejemplo, mediante filtración o centrifugación), y la cantidad de sólidos de cada una de ellas se determina y se correlaciona con el tiempo. Al crear dicho nuevo conjunto por cada muestra del conjunto original, se obtiene la información cinética de cada uno de los excipientes líquidos.

Determinadas formas de realización de la presente invención clasifican las muestras disueltas al observar su comportamiento cuando se someten a una o más condiciones a las que se sometería una formulación óptima del compuesto de interés. Los ejemplos de dichas condiciones comprenden, entre otros, los cambios en el pH, las concentraciones iónicas, la temperatura, la exposición a disolventes particulares y la exposición a partículas del compuesto de interés u otros compuestos que puede, por ejemplo, catalizar la cristalización del compuesto de interés. Por ejemplo, las muestras se pueden poner en contacto con una disolución acuosa que comprenda agentes tensoactivos y que presente aproximadamente el pH del estómago humano (por ejemplo, aproximadamente 1,5), y se analiza el efecto de dicho contacto. Se pueden simular también otros fluidos biológicos (por ejemplo, la sangre y una disolución salina isotónica) utilizando disoluciones y técnicas conocidas en la especialidad para determinar su efecto sobre una formulación particular del compuesto de interés. Los ejemplos de efectos que se pueden utilizar para clasificar las muestras comprenden, entre otros, los efectos físicos (por ejemplo, precipitación, separación de fases, formación de emulsiones o micelas) o los efectos químicos (por ejemplo, degradación) del compuesto de interés. Las muestras que producen un precipitado se pueden clasificar aún más en relación con la cantidad de compuesto de interés precipitado, la velocidad con la que se produce la precipitación, el tamaño de las partículas precipitadas y la naturaleza de dichas partículas (por ejemplo, amorfas o cristalinas y, en el caso de que sean cristalinas, su forma o facies cristalina). Dicha información resulta particularmente significativa para el desarrollo de las presentaciones farmacéuticas orales seguras y eficaces de los API, y es asimismo significativa para la formulación de otros compuestos de interés.

En diversas formas de realización de la presente invención, se pueden utilizar disoluciones amortiguadoras del pH para simular una variedad de distintos medios a los que se puede exponer una formulación. Dichos medios comprenden, entre otros, las condiciones de preparación, las condiciones de conservación y almacenamiento, y las condiciones *in vivo*. Los ejemplos de disoluciones amortiguadoras del pH presentan unos pH comprendidos entre aproximadamente 9,0 y aproximadamente 1,0, entre aproximadamente 7,5 y aproximadamente 5,0, y entre aproximadamente 6,8 y aproximadamente 5,5. Otros ejemplos presentan unos pH comprendidos entre aproximadamente 6,5 y aproximadamente 10,0, entre aproximadamente 7,5 y aproximadamente 9,0, y entre aproximadamente 9,0 y aproximadamente 8,5. De un modo similar, se puede utilizar la exposición a la luz UV, visible e IR para simular las condiciones de preparación y de conservación y almacenamiento, tales como unas temperaturas elevadas (por ejemplo, unas temperaturas comprendidas entre aproximadamente 25 grados C y aproximadamente 60 grados C, entre aproximadamente 30 grados C y aproximadamente 50 grados C, y entre aproximadamente 35 grados C y aproximadamente 45 grados C).

Se puede realizar asimismo la selección y la clasificación de las muestras en relación con su estabilidad química o física. Por ejemplo, se pueden clasificar las muestras en función de cuánto, si existe alguno, compuesto de interés se descompone en función del tiempo, tanto con como sin exposición a unas condiciones tales como las descritas anteriormente. Se pueden clasificar también las muestras según su estabilidad física, por ejemplo su resistencia a la separación de fases o su tendencia a formar precipitados. De este modo, se puede obtener rápidamente y eficazmente la información que resulte útil para desarrollar una formulación que presente un largo período de duración.

Otra forma de realización de la presente invención comprende la utilización de los procedimientos de la presente invención para determinar la existencia de un efecto sinérgico de las mezclas de excipientes sobre la solubilidad de un compuesto de interés. Comprende, además, composiciones realizadas mediante los mismos procedimientos. Esta forma de realización proporciona un procedimiento para determinar qué mezclas de excipientes proporcionan una solubilidad inesperadamente elevada o reducida. Por ejemplo, si la solubilidad de un compuesto de interés es de 5 mg/ml en el excipiente A, la solubilidad de un compuesto de interés es de 1 mg/ml en el excipiente B y la solubilidad de un compuesto de interés es de 15 mg/ml en una mezcla de los excipientes A y B, el descubrimiento de la mezcla que comprende A y B puede resultar útil en el diseño de una formulación del compuesto de interés. De un modo similar, un efecto sinérgico que disminuya la solubilidad puede resultar también de una particular importancia. La capacidad de cambiar la solubilidad de un compuesto de interés simplemente cambiando la mezcla de excipientes utilizada constituye una potente herramienta en la búsqueda de formulaciones mejoradas. Utilizando procedimientos de la presente invención se pueden averiguar también los efectos sinérgicos de otras características tales como la higroscopicidad, la disolución y la estabilidad. La presente invención comprende además procedimientos y conjuntos en los que un excipiente que no influye en la solubilidad de una muestra influye en la solubilidad cuando se añade con un segundo excipiente. En una forma de realización dicho efecto es un aumento y en otra forma de realización dicho

efecto es una disminución de la solubilidad. Otra forma de realización comprende procedimientos y conjuntos en los que un excipiente disminuye la solubilidad cuando se combina con un primer excipiente y aumenta la solubilidad cuando se combina con un segundo excipiente. Se comprenden además los procedimientos y conjuntos en los que por lo menos dos, tres, cuatro o más de cuatro muestras distintas que comprenden por lo menos dos, tres, cuatro o más de cuatro excipientes provocan un aumento en la solubilidad y una forma de realización adicional en la que por lo menos dos, tres, cuatro o más de cuatro muestras comprenden uno, dos, tres, cuatro o más de cuatro excipientes en los que su combinación sinérgica aumenta la solubilidad.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación y selección de conjuntos

Se puede comprender la ejecución de una forma de realización de la presente invención haciendo referencia a la Figura 1. Tal como se representa en la etapa 100 de la figura, se diseña un experimento utilizando datos conocidos sobre el compuesto de interés y los excipientes a utilizar. En particular, se pretende proporcionar excipientes en los que resulte soluble el compuesto de interés, evitando de este modo pérdidas. En la etapa 105, se disponen los excipientes en recipientes desde los que se pueden distribuir fácilmente durante la preparación del conjunto de muestras. Si se utilizan combinaciones de excipientes, se realiza el tratamiento de imágenes tal como se indica en la etapa 110 para confirmar que resultan miscibles antes de que se utilicen realmente. El conjunto de muestra se prepara depositando una cantidad controlada del compuesto de interés en cada uno de los pocillos de una placa de pocillos múltiples (etapa 120), y distribuyendo una cantidad controlada de uno o más excipientes líquidos en cada uno de los pocillos (etapa 115). A continuación se cierran los pocillos y se mezclan (etapa 125) tras lo que se realiza el tratamiento de imágenes para determinar cuál comprende el compuesto de interés disuelto (etapa 130). Se puede utilizar un análisis de dichos datos para preparar nuevos conjuntos si se pretende obtener más información (etapa 135). En dicha forma de realización particular, se determina la estabilidad de las combinaciones entre el compuesto de interés y el excipiente (etapa 140). Opcionalmente, se puede añadir un estabilizante o un aditivo (por ejemplo, un antioxidante) para minimizar la degradación química (etapa 145). A continuación se ponen en contacto con un fluido biológico simulado (etapa 150). Una vez se han obtenido datos suficientes para preparar una formulación que presente las propiedades pretendidas (por ejemplo, la concentración, estabilidad y biodisponibilidad del compuesto de interés), se preparan las formulaciones a una escala superior y se analizan utilizando modelos con animales (etapa 155).

La Figura 2 proporciona una representación esquemática de un ejemplo específico de la presente invención. En primer lugar, se prepara una placa fuente, o paleta, de excipientes (205) a partir de una reserva de excipientes (200). La placa fuente comprende los excipientes líquidos comprendidos, por ejemplo, en tubos de cristal o frascos que se mantienen en un bloque realizado de un material que preferentemente es conductor térmico (por ejemplo un metal tal como, entre otros, el aluminio). La placa fuente puede comprender, además, combinaciones miscibles de dos o más excipientes líquidos y uno o más excipientes sólidos disueltos en un excipiente líquido. En dichos casos, la miscibilidad y la estabilidad (por ejemplo, la resistencia a separarse o a formar un precipitado) de dichas combinaciones se determina antes de utilizar la placa fuente.

En dicho ejemplo, se utiliza para preparar la placa fuente (205) un dosificador basado en el bombeo con jeringuilla, por ejemplo, una bomba para líquidos automatizada synQUAD™ (Cartesian Technologies, Inc., Irvine, CA), alojada opcionalmente en una caja calentada. Los ejemplos de otros dosificadores que se pueden utilizar comprenden, entre otros, dosificadores basados en el bombeo con émbolo (por ejemplo, de IVEK Corporation, North Springfield, VT) y otros dosificadores basados en bombas (por ejemplo, de Oyster Bay Pump Works, Hicksville, NY). Tal como se ilustra en la Figura 3, se pueden utilizar dichos dosificadores, conductos de transferencia calentados y una placa fuente calentada para distribuir correctamente y repetidamente pequeñas cantidades de excipientes viscosos.

Haciendo referencia a la Figura 2, una vez se ha preparado la placa fuente, se prepara un conjunto de muestras en, por ejemplo, placas Greiner de 384 pocillos de fondo plano. Se preparan las muestras utilizando una pipeta de varias vías programable, tal como el puesto robotizado de transferencia de líquidos Tecan GenMate™ (Tecan EE. UU., Research Triangle, NC) o Hydra™ (Robbins Scientific, Sunnyvale, CA), que se puede calentar para facilitar la transferencia de los excipientes viscosos, para distribuir una cantidad controlada (por ejemplo, 5 microlitros) de excipiente de la placa fuente (etapa 210). Cada uno de los pocillos, excepto uno o más que se utilizan como controles, comprenden ya una cantidad controlada (por ejemplo, 50 microgramos) de compuesto de interés sólido y espigas magnéticas mezcladoras pequeñas químicamente resistentes o discos mezcladores (por ejemplo, de V&P Scientific, Inc., San Diego, CA). Se cierran los pocillos y a continuación se mezclan las muestras y se incuban a temperatura ambiente o a una temperatura elevada durante un período de tiempo apropiado (por ejemplo, de 30 a 60 minutos) (etapa 215).

Tanto si las muestras se encuentran en frascos, en pocillos como en algún otro tipo de recipiente, cada una se analiza tras la incubación. Se pueden analizar las muestras en este punto a fin de determinar si se ha producido alguna degradación del compuesto de interés durante la incubación (por ejemplo, utilizando NMR, espectroscopia de absorción o emisión, o espectroscopia Raman). Opcionalmente, si se encuentran presentes sustancias degradantes, se puede añadir un estabilizador (etapa 225). Por lo menos, las muestras se analizan para determinar si comprenden o no sólidos. Ello se realiza preferentemente utilizando un puesto automatizado de tratamiento de imágenes, o de

visualización, tal como el representado en la Figura 4. En dicha forma de realización, mediante una fuente lumínica (410) se hace pasar luz (por ejemplo, visible o infrarroja) a través de cada recipiente de las muestras. Si los recipientes son frascos comprendidos en un bloque opaco (425), se utiliza un mecanismo robotizado para extraer cada frasco del bloque, disponerlo delante de la fuente lumínica (410) y una cámara digital (405) o algún dispositivo que capte la luz y la transmita a la cámara (por ejemplo un receptor de fibra óptica). En una forma de realización específica, se utiliza una cámara para fotocromía Panasonic acoplada a un microscopio Olympus para detectar la luz transmitida a través de las muestras. Si los recipientes son pocillos, habitualmente se dispone la fuente lumínica por debajo o por encima de cada pocillo, y la cámara o dispositivo receptor se dispone en la cara opuesta del pocillo. De este modo, se pueden obtener imágenes tales como las que se ilustran en la Figura 5. Utilizando un software de reconocimiento de imágenes, se pueden analizar dichas imágenes con un ordenador (415) y los recipientes de las muestras que aparentemente carecen de materia sólida se identifican para una posterior selección, si así se pretende. Haciendo referencia a la Figura 4, la identificación se presenta habitualmente en forma de una base de datos informática (430), que comprenderá la información asociada a una muestra de una posición específica del bloque, placa u otro recipiente utilizado para alojar el conjunto de recipientes de las muestras.

La muestra (420) se dispone habitualmente entre la fuente lumínica (410) y la cámara (405). Sin embargo, si la cámara se utiliza para detectar la luz dispersada por las partículas de la muestra, en vez de obtener una imagen, resulta preferible disponerla con un ángulo apropiado en relación con la fuente lumínica.

Una vez se han seleccionado las muestras que no comprenden sólidos, se realiza su identificación sistemática y su clasificación en función de criterios significativos para el uso pretendido de la formulación del compuesto de interés que se está desarrollando. En dicho ejemplo, los datos obtenidos se utilizan para desarrollar una presentación farmacéutica oral que proporcione un API en una forma biodisponible. Por lo tanto, se transfiere un microlitro de cada muestra sin contenido sólido a un tubo que comprende aproximadamente 500 microlitros de un líquido que simula los fluidos gástricos. El conjunto de tubos resultante se analiza en relación con los cambios físicos tales como los que se ilustran en la Figura 2 (220), y se clasifican en consecuencia las muestras que corresponden a cada uno de los tubos. Se completa asimismo un análisis en relación con el tiempo para determinar características de la formulación tales como la disolución y los cambios en el estado de disolución (por ejemplo, la precipitación, la separación de fases, etc.). En dicho ejemplo, las muestras que permanecen transparentes y sin precipitados se clasifican en un nivel superior al de aquellas que proporcionan una disolución con fases separadas o que comprenden un precipitado, suspensión o emulsión. Las muestras que formaron una suspensión de partículas finas del compuesto de interés se clasifican en un nivel superior que aquellas que comprenden un precipitado. Las muestras que formaron un precipitado se clasifican en función del tamaño de las partículas del precipitado, clasificándose en el nivel inferior las que proporcionan las partículas mayores. Los tamaños de las partículas se estiman utilizando un Zetasizer™ 3000 (Malvern Instruments, Inc., Southborough, MA), aunque se pueden utilizar también otros procedimientos, tales como dispersión de la luz láser, la espectroscopia de Raman o la difracción de rayos X en polvo. La naturaleza amorfa o cristalina de las partículas, que se puede determinar utilizando técnicas automatizadas de espectroscopia de Raman, se puede utilizar también en la clasificación de las muestras. Finalmente, las muestras que comprenden o proporcionan una disolución que comprende un compuesto de interés degradado se clasifican en un nivel inferior a las que no comprenden degradantes.

Ejemplo 2

Simulación de las condiciones in vivo

En otras formas de realización de la presente invención, se expone una muestra (por ejemplo, una mezcla de un compuesto de interés y por lo menos un excipiente líquido) a un medio que simula las condiciones biológicas. De este modo, se puede determinar el efecto de dichas condiciones sobre una formulación particular y se puede utilizar para diseñar formulaciones que se adapten a actuar de modos particulares cuando se administran a los pacientes por vías específicas. Las composiciones que simulan las condiciones biológicas resultan muy conocidas en la especialidad. Los ejemplos comprenden, entre otros, los descritos en la presente memoria.

En una forma de realización, se pone en contacto una muestra con un líquido que simula las condiciones gástricas y/o del intestino delgado en los estados de alimentación y/o ayuno. En el estado de ayuno, el líquido que simula las condiciones gástricas comprende:

HCl	0,01 - 0,05 N
Triton x 100	1,0 g
NaCl	2,0 g
Agua destilada (c.s.)	1000 ml

En el estado de alimentación, la composición luminal del estómago depende en gran medida de la composición de la comida ingerida. Un punto de partida apropiado sería homogeneizar la comida a utilizar en los estudios clínicos empleados para estudiar una formulación determinada de un compuesto de interés con el volumen de agua administrado conjuntamente, y determinar el pH, la capacidad amortiguadora y la osmolaridad. Se puede utilizar también leche de larga duración e Intralipid®.

ES 2 287 544 T3

En otra forma de realización, se pone en contacto la muestra con un líquido que simula el medio intestinal. Las diferencias principales entre las condiciones gástricas e intestinales son la presencia de los enzimas biliares y pancreáticos, y el pH superior. Un medio que simula las condiciones del estado de ayuno del intestino delgado comprende:

KH₂PO₄	0,029 M
NaOH (c.s.)	pH de aproximadamente 6,3 a 6,8 (preferentemente 6,5)
Taurocolato sódico	5 mM
Lecitina	1,5 mM
KCl	0,22 M
Agua destilada (c.s.)	1000 ml

Los medios particulares que estimulan las condiciones de ayuno del intestino delgado presentan un pH aproximadamente de 6,8, una osmolaridad comprendida entre aproximadamente 280 y aproximadamente 310 mOsm, y una capacidad amortiguadora aproximadamente de 10 ± 2 mEq/L/pH.

Un medio que estimula las condiciones del estado de alimentación del duodeno comprende:

Ácido acético	0,144 M
NaOH (c.s.)	pH 5
Taurocolato sódico	15 mM
Lecitina	4 mM
KCl	0,19 M
Agua destilada (c.s.)	1000 ml

Los medios particulares que estimulan las condiciones de alimentación del intestino delgado presentan un pH aproximadamente de 5,0, una osmolaridad comprendida entre aproximadamente 485 y aproximadamente 535 mOsm, y una capacidad amortiguadora aproximadamente de 72 ± 2 mEq/L/pH. Si la formulación comprende excipientes lipídicos (por ejemplo, la gelatina blanda utilizada en las formulaciones de cápsulas) y/o el compuesto de interés es muy lipófilo, puede resultar interesante considerar la adición de monoglicérido y diglicérido y lipasas al medio para simular la partición de la fase lipídica y la digestión.

El alcance de las reivindicaciones adjuntas no debe limitarse a la descripción de las formas de realización de la presente invención que se han descrito en la presente memoria.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de selección de composiciones que comprenden un compuesto de interés, que comprenden:

(a) la preparación de un conjunto de muestras sustancialmente no acuosas, en el que cada muestra del conjunto comprende una cantidad controlada del compuesto de interés y un excipiente líquido, y difiriendo por lo menos dos de las muestras en relación con el excipiente líquido que comprenden y/o la concentración del compuesto de interés, y en el que cada muestra presenta asimismo una concentración superior a 1 mg/ml y una viscosidad superior a 0,1 Pas (100 centipoises);

(b) la utilización de una bomba volumétrica positiva para repartir una cantidad inferior a 250 microlitros de un excipiente con una viscosidad de por lo menos 0,1 Pas (100 centipoises);

(c) la identificación de muestras del conjunto en las que por lo menos algún compuesto de interés se encuentra disuelto en el excipiente líquido; y

(d) la clasificación de las muestras identificadas.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende asimismo:

(a) proporcionar una pluralidad de excipientes líquidos y/o combinaciones miscibles de excipientes líquidos;

(b) preparar un conjunto de muestras sustancialmente no acuosas haciendo entrar en contacto, en cada muestra, una cantidad controlada del compuesto de interés con un excipiente líquido o una combinación miscible de excipientes líquidos obtenidos de la pluralidad, en la que por lo menos dos de las muestras difieren en relación con el excipiente líquido o combinación miscible de excipientes líquidos que comprenden y/o la concentración del compuesto de interés, y en la que cada muestra presenta una concentración superior a 1 mg/ml y una viscosidad superior a 0,1 Pas (100 centipoises); y

(c) identificar muestras en el conjunto en las que por lo menos algún compuesto de interés se encuentra disuelto en el excipiente líquido o combinación de excipientes líquidos miscibles.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que las muestras del conjunto que comprenden un compuesto de interés descompuesto o degradado se separan de las muestras identificadas.

4. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que cada una de las muestras es no acuosa.

5. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que las muestras se identifican utilizando HPLC, NMR, espectroscopia de IR, espectroscopia UV-visible de UV y espectroscopia de Raman, formación de imágenes visuales o determinaciones de la turbidez.

6. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que las muestras identificadas se clasifican en función de la cantidad de compuesto de interés disuelto.

7. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que las muestras identificadas se clasifican por el grado de descomposición o de degradación del compuesto de interés.

8. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que las muestras identificadas se clasifican poniendo en contacto cada una de las muestras identificadas con una disolución que presenta un pH comprendido entre aproximadamente 9,0 y aproximadamente 1,0 para proporcionar un conjunto de muestras identificadas modificadas y determinar cuánta cantidad de compuesto de interés se encuentra disuelta en cada una de las muestras identificadas modificadas.

9. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que las muestras identificadas se clasifican poniendo en contacto cada una de las muestras identificadas con una disolución que presenta un pH comprendido entre aproximadamente 9,0 y aproximadamente 1,0 para proporcionar un conjunto de muestras identificadas modificadas y determinar una característica de cualquier compuesto de interés que se encuentra sin disolver en cada una de las muestras identificadas modificadas.

10. Procedimiento según la reivindicación 8 o 9, en el que el pH se encuentra comprendido entre aproximadamente 7,5 y aproximadamente 5,0.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que el pH se encuentra comprendido entre aproximadamente 6,8 y aproximadamente 5,5.

12. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que la característica es el tamaño medio de partículas, el polimorfismo, la facies cristalina o la pureza química.

ES 2 287 544 T3

13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que la característica se determina utilizando espectroscopia de Raman, espectroscopia de rayos X, difracción de rayos X en polvo, calorimetría de exploración diferencial, análisis termogravimétrico, dispersión de la luz, microscopía, determinaciones de la birrefringencia, NMR o HPLC.

5 14. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el conjunto comprende por lo menos 94 muestras.

15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que el conjunto comprende por lo menos 380 muestras.

10 16. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el compuesto de interés es un agente farmacéutico activo.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

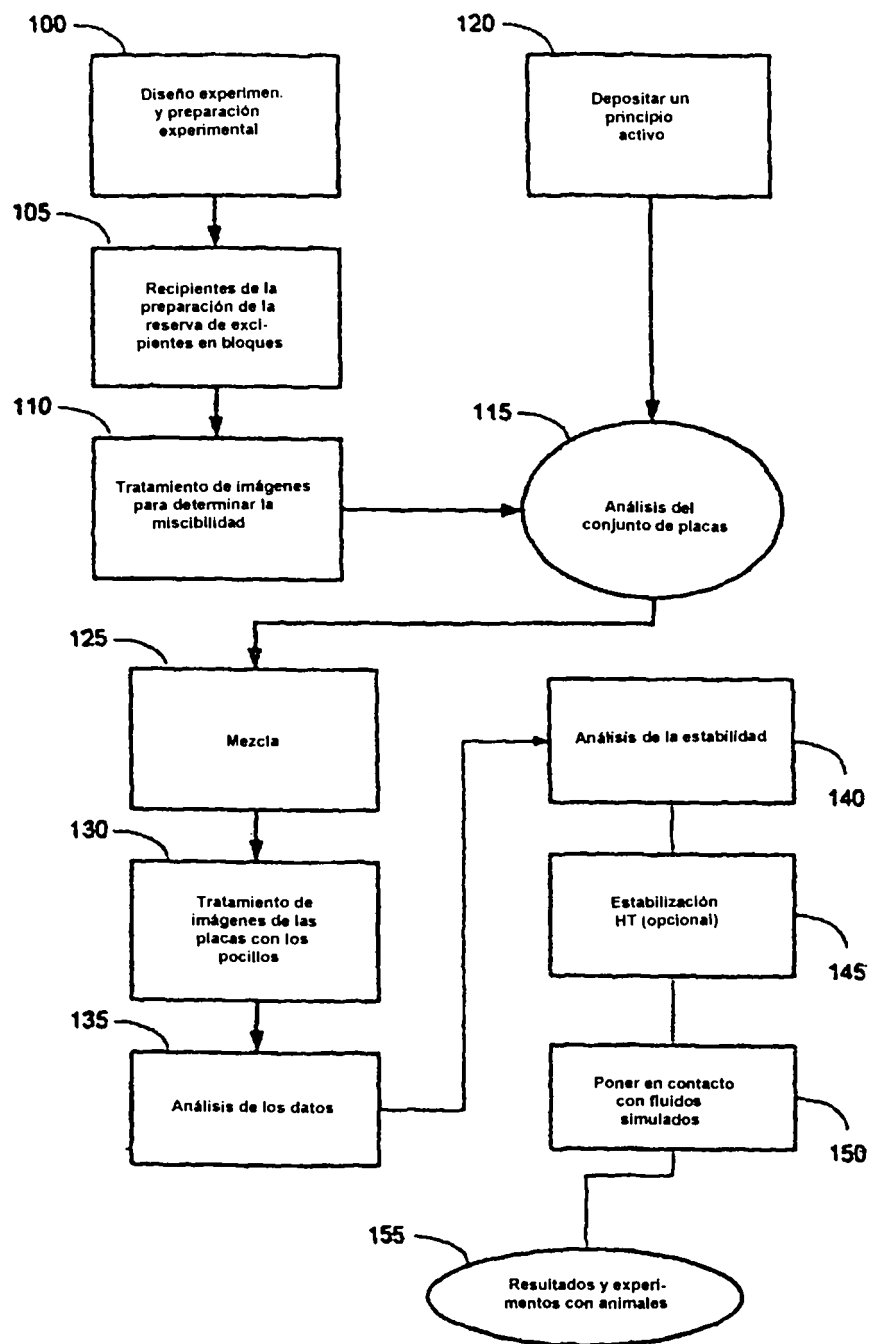


FIGURA 1

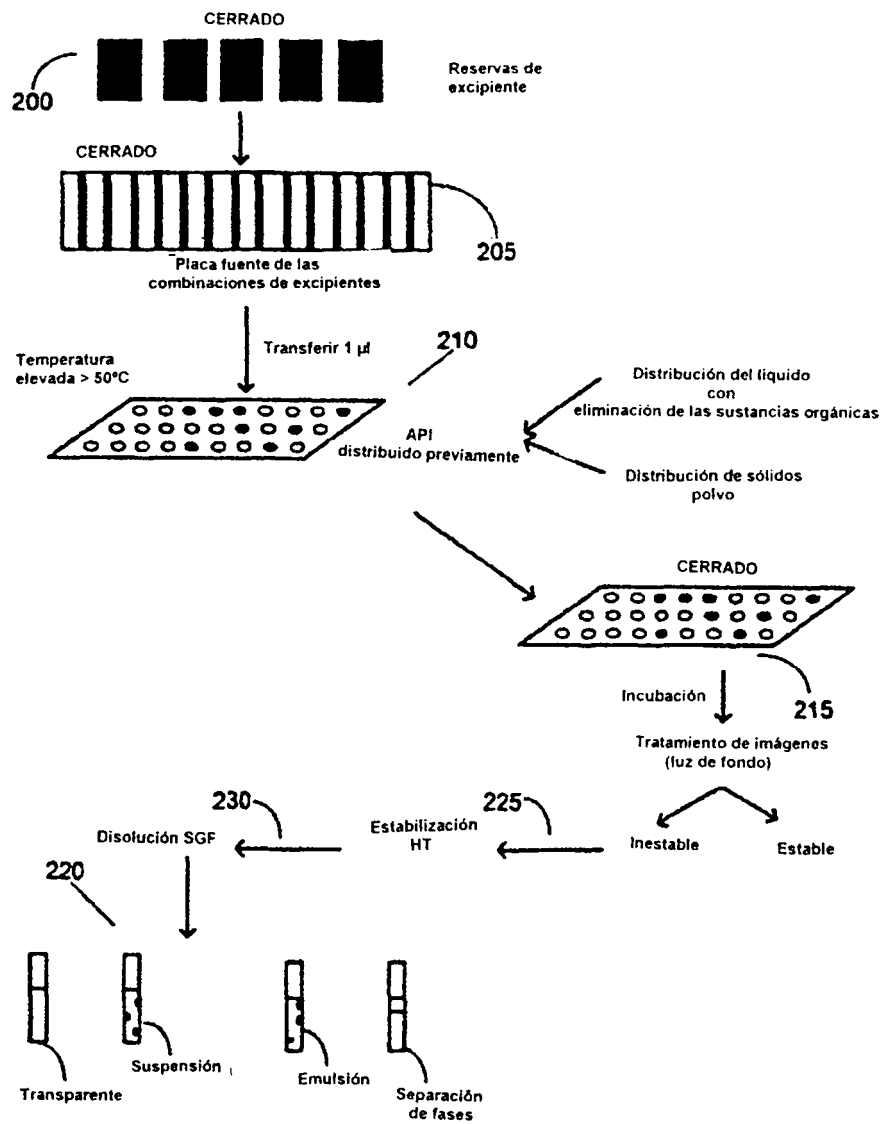


FIGURA 2

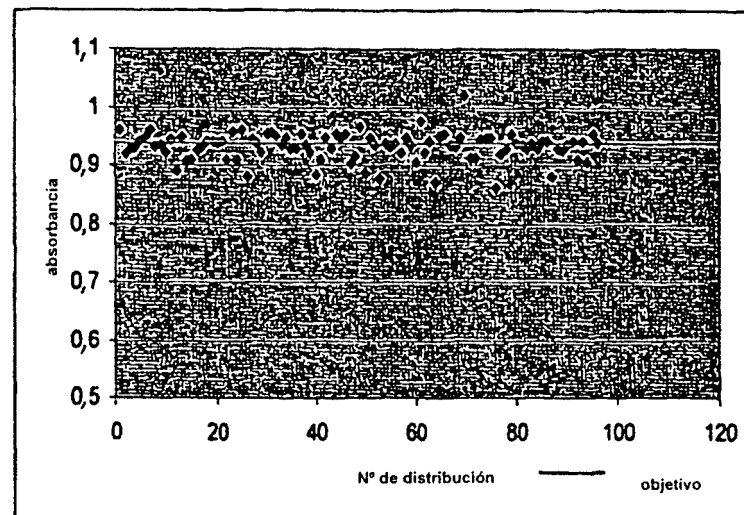


FIGURA 3

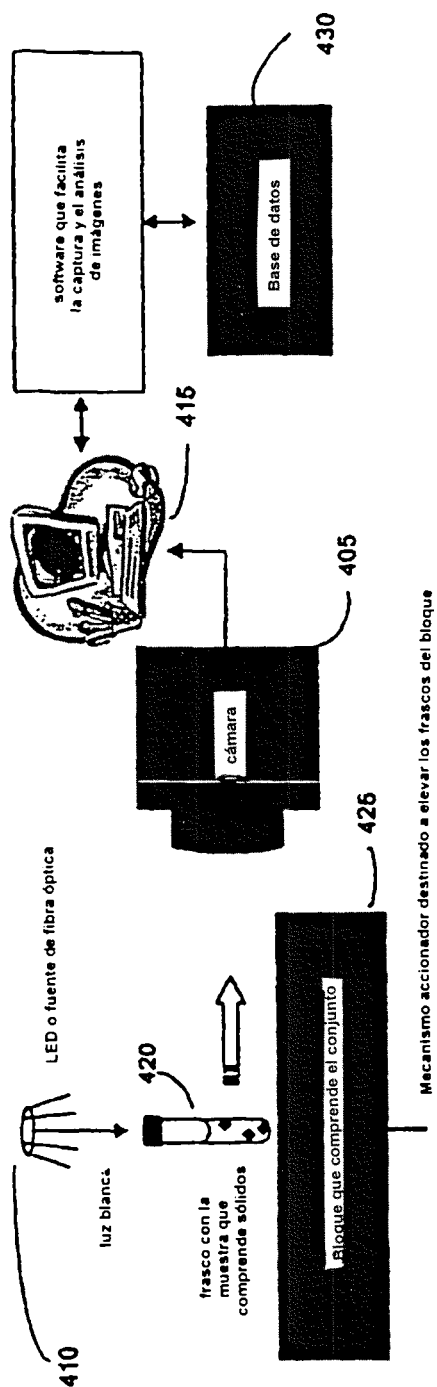


FIGURA 4

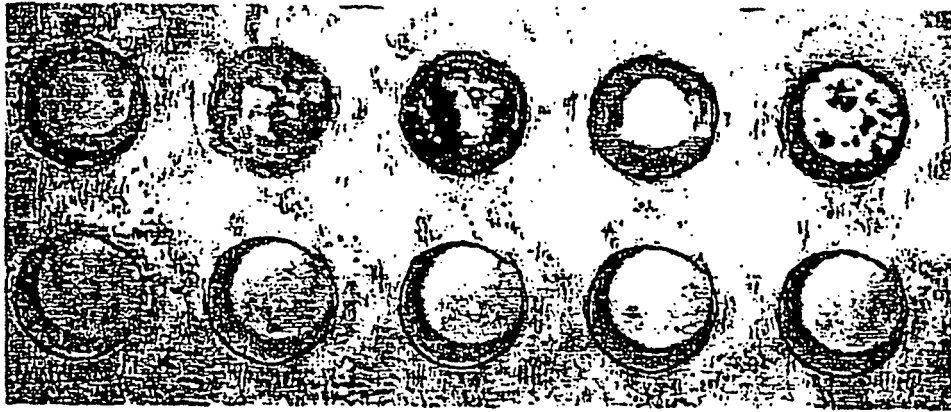


FIGURA 5