

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 937 632**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/14 (2007.01)

A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.10.2019** **PCT/NL2019/050697**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.04.2020** **WO20085904**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2019** **E 19828892 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2022** **EP 3870227**

54 Título: **Plataforma de solventes eutécticos profundos para formulaciones farmacéuticas orales**

30 Prioridad:

24.10.2018 NL 2021864

26.03.2019 NL 2022813

05.04.2019 NL 2022884

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.03.2023

73 Titular/es:

SERANOVO B.V. (100.0%)

J.H. Oortweg 21

2333 CH Leiden, NL

72 Inventor/es:

KLUFT, BASTIAAN y

HODGINS, NIALL

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 937 632 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

Plataforma de solventes eutécticos profundos para formulaciones farmacéuticas orales

La presente invención se refiere a Mezclas Eutécticas (EM), y preferentemente a Solventes Eutécticos Profundos (DES), que son usados en o como plataformas de formulación farmacéutica oral. Estas plataformas mejoran la solubilidad y biodisponibilidad de los ingredientes farmacéuticos activos (API), y especialmente de los API poco solubles en agua. Se acepta que las formulaciones líquidas tienen ventajas sobre las tecnologías avanzadas de formulación sólida, como las dispersiones sólidas. Por ejemplo, las formulaciones líquidas ofrecen flexibilidad de dosis, a menudo son más rápidas de desarrollar y tienen procesos de escalamiento más simples.

Particularmente, la presente invención está dirigida a una plataforma usada para crear formulaciones líquidas y especialmente formulaciones líquidas no acuosas. Es decir, una plataforma de formulación líquida destinada a formular principios activos farmacéuticos poco solubles en agua. Para un ingrediente activo en particular, puede diseñarse una formulación líquida, para la cual la formulación líquida diseñada debe suministrarse por vía oral y debe aumentar la biodisponibilidad del ingrediente activo.

Los DES son líquidos con un punto de fusión inferior al punto de fusión de sus componentes. La presente invención utiliza solventes eutécticos profundos que son líquidos en condiciones ambientales (temperatura ambiente (25 °C); 1 atm.) y tienen una toxicidad humana o animal insignificante en las dosis usadas. Un NADES es un DES compuesto de componentes naturales o derivados de la naturaleza. Cuando se usan en composiciones farmacéuticas, los DES no deberían ser inaceptablemente tóxicos para un ser humano o un animal que vaya a ser tratado con ellos.

Como sabe el experto en la materia, los API poco solubles en agua requieren una tecnología de formulación avanzada para que se absorban eficazmente en el tracto gastrointestinal (GI) cuando se suministran por vía oral. Sin que los API se disuelvan en soluciones acuosas en intervalos de pH sistémicos, la absorción de los API será muy variable y deficiente, lo que limita los efectos terapéuticos de los API. Un "ambiente acuoso", tal como se emplea en la presente descripción, generalmente significa un fluido gastrointestinal si *in vivo* y un medio de prueba acuoso si *in vitro*. Más específicamente, "entorno acuoso" abarca, si el entorno acuoso es *in vivo* y tiene un pH en el intervalo de 1,0 a 2,0, el estómago; y si el ambiente acuoso es *in vivo* y tiene un pH en el intervalo de 5,0 a 8,0, el intestino.

Cuando se crean formulaciones líquidas para su uso como composiciones farmacéuticas, hay una serie de problemas que superar, de los cuales los más relevantes se analizan a continuación.

En primer lugar, debe alcanzarse en el líquido una concentración suficientemente grande de un API o fármaco (cuyo término es usado como sinónimo de API a continuación) de manera que un volumen administrable contenga una cantidad suficiente de fármaco para una dosis efectiva. Por ejemplo, una concentración de 100 mg/ml para suministrar una dosis de 100 mg en 1 ml es generalmente un volumen aceptable, mientras que una concentración de 1 mg/ml que requiere 100 ml para la misma dosis generalmente es inaceptable.

Además, el API debe ser estable durante un período de tiempo aceptable en la formulación líquida. Un período de tiempo aceptable a este respecto puede interpretarse como una vida útil aceptable de la formulación líquida, en dependencia de del API específico incorporado en la misma.

Además, el API cuando se suministra por vía oral debe estar en una forma que pueda ser absorbida por/en el tracto GI. Por ejemplo, el API debe solubilizarse en un ambiente acuoso *in vivo*.

Cuando estos problemas se resuelven o no ocurren, a un paciente puede suministrarse oralmente y absorber una dosis adecuada de API, al crear así una formulación efectiva.

En el documento WO 97/00670, se describen composiciones biológicamente activas para aumentar la solubilidad de los ingredientes activos en ese momento. Sin embargo, el inconveniente de estas composiciones es que la biodisponibilidad en el tracto gastrointestinal (GI) no mejora porque las composiciones no son capaces de disolver los inhibidores poliméricos de la precipitación, o lo hacen muy poco. Además, las composiciones descritas no son adecuadas para la administración oral. Por lo tanto, estas composiciones no resuelven los problemas mencionados anteriormente.

En las patentes de Estados Unidos 2012/0232152 y 2012/0014893 se describen formulaciones tópicas basadas en solventes líquidos, por ejemplo, etanol y acetona. Estas formulaciones no son DES y no son adecuadas para administración oral. Por lo tanto, estas composiciones no resuelven los problemas mencionados anteriormente.

La presente invención proporciona sistemas para preparar composiciones farmacéuticas que no tienen, y por lo tanto resuelven los problemas mencionados anteriormente, o al menos reducen considerablemente dichos problemas. Se puede disolver una dosis activa completa de API en el líquido diseñado. Además, el API es estable en la formulación a lo largo del tiempo. Además, el API es suficientemente soluble en el ambiente acuoso *in vivo* para ser absorbido.

En un primer aspecto, la invención se refiere a una composición de un solvente eutéctico profundo (DES), que comprende una combinación de un glicol con un componente solubilizante de polímero, dicho componente solubilizante de polímero se selecciona del grupo que consiste en ésteres y lactonas de ácidos orgánicos; ácidos dicarboxílicos; ésteres de ácidos dicarboxílicos; ésteres, éteres y carbonatos de dioles y trioles; y mezclas de los mismos, en una relación molar de un glicol al componente solubilizante de polímero en el intervalo de entre 12 a 1 y 1 a 10, preferentemente en el intervalo de 12 a 1 y de 1 a 4, con mayor preferencia en un intervalo de entre 12 a 1 a 1:2, aún con mayor preferencia en el intervalo de entre 8 a 1 y 1 a 2, aún con mayor preferencia en el intervalo de entre 8 a 1 y 1 a 1,5 y lo con la máxima preferencia en un intervalo de entre 4 a 1 y 1 a 1; que comprende además la composición al menos un componente DES.

En términos de moles absolutos, la relación molar del componente solubilizante de polímero a un glicol se puede traducir a una formulación en donde la cantidad de glicol se usa en un intervalo entre 0,1 y 3 moles, preferentemente en el intervalo de 0,5 a 3 moles. con mayor preferencia en un intervalo de 1 a 2 moles y donde, en consecuencia, el componente solubilizante del polímero se usa en un intervalo de 0,1 a 2 moles, preferentemente en el intervalo de 0,25 a 2 moles, y con mayor preferencia en un intervalo de 0,5 a 1,5 moles.

El aumento de la cantidad de solubilizante de polímero permite la disolución de cantidades aumentadas de inhibidor de precipitación polimérico (PPI) en el DES, como se describió a continuación en el presente documento.

El núcleo de la presente invención es, por lo tanto, una mezcla de un glicol (G) y el solubilizante de polímero específico en la relación indicada junto con al menos un componente DES, preferentemente NADES. O en otras palabras, una composición DES que comprende un glicol (G) y el solubilizante de polímero específico en la relación indicada junto con al menos un componente DES, en donde el componente DES comprende preferentemente al menos un componente NADES. La presencia del al menos un componente DES o NADES - descrito con más detalle a continuación - en el sistema DES de acuerdo con la invención sirve para optimizar el solvente para un API dado y/o para aumentar la solubilidad del API. A veces, se obtienen mejores resultados cuando se incluye una combinación de dos o más componentes DES o NADES adicionales. La relación molar de al menos un componente DES, preferentemente componente(s) NADES al componente solubilizador de polímero o glicol seleccionado se encuentra en el intervalo entre 0,1 a 1 y 4 a 1 para cada componente, preferentemente en el intervalo entre 0,2 a 1 y 2 a 1 y con mayor preferencia en el intervalo entre 0,3 a 1 y 1 a 1. Un sistema DES ilustrativo formulado mediante el uso de un glicol, componente de solubilizante de polímero y componente de NADES en una composición molar del glicol seleccionado a componente de solubilizador de polímero a componente de NADES de 2 a 0,5 a 1, tendría en consecuencia una relación molar de componente de NADES seleccionado. o solubilizante de polímero de 2. Un sistema DES ilustrativo formulado mediante el uso de un glicol, componente de solubilizante de polímero y un primer y segundo componente de NADES (NADES1, NADES2) en una composición molar de un glicol a solubilizador de polímero a componente de NADES1 a componente de NADES2 de 2 a 0,5 a 1 a 1, sería en consecuencia, tienen una relación de componente de NADES1 a un solubilizante de polímero de 2 y de componente de NADES2 a un solubilizante de polímero de 2.

Cuando se añade un API o un fármaco al DES de la presente invención, se obtiene una composición farmacéutica. No hace falta decir que la concentración de un API en el DES de acuerdo con la invención es dependiente de la solubilidad máxima del API dentro del líquido diseñado, la concentración deseada en la formulación y el efecto de la concentración sobre la biodisponibilidad.

El término "ingrediente farmacéutico activo" (API) puede usarse indistintamente con los términos "fármaco", "compuesto (bio-)activo", "agente terapéutico", etc.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se basan en formulaciones líquidas de DES preparadas para mejorar la solubilidad/biodisponibilidad de un API. Es decir, la invención combina un DES compuesto por un glicol, un solubilizante de polímero y uno o más componentes de (NA)DES de baja toxicidad (opcionalmente junto con otros ingredientes o componentes, como uno o más Inhibidores de Precipitación Poliméricos (PPI) biocompatibles y farmacéuticamente aceptables como se describió con más detalle a continuación).

Como se mencionó anteriormente en el presente documento, la invención pretende tratar con ingredientes farmacéuticos activos (API) poco solubles en agua. El API puede, por ejemplo, tener una solubilidad en agua de no más de 1 mg/mL a pH 6,8 cuando es un compuesto débilmente básico, de no más de 1 mg/mL a pH 1,2 cuando es un compuesto débilmente ácido. más de 1 mg/mL a cualquier pH entre el pH fisiológico de 1,0-8,0 para compuestos neutros o no ionizables. La solubilidad de un API se puede determinar al agregar la mayor concentración de la dosis en 250 ml de soluciones acuosas con un pH que va de 1 a 7,4 para cubrir las condiciones fisiológicas gastrointestinales. Si la mayor concentración de la dosis de API no se disuelve en 250 ml de solución de cualquier pH entre 1-7,4, se considera que el API es poco soluble en agua.

Como se usa en la presente, el término "compuesto débilmente básico", así como también la referencia a cualquier nueva entidad química, fármaco o ingrediente farmacéutico activo específico, incluye la base, sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos, estereoisómeros, solvatos, ésteres y mezclas de los mismos, que es una base química en la que la protonación es incompleta en un medio acuoso. En una modalidad, el compuesto

débilmente básico de las composiciones de la presente invención puede referirse a un compuesto que tiene al menos un pKa en el intervalo de menos de 14, en donde el pKa puede medirse o calcularse. En otra modalidad, el compuesto débilmente básico de las composiciones de la presente invención puede referirse a un compuesto que tiene al menos un pKa de menos de 14, que tiene una solubilidad dependiente del pH entre pH fisiológico con una solubilidad más baja a pH más alto. En otra modalidad, el fármaco débilmente básico de las composiciones de la presente invención puede referirse a un compuesto que tiene al menos un pKa de 0,0-10,0, que tiene una solubilidad dependiente del pH entre el pH fisiológico de 1,0-8,0 con una solubilidad más baja alrededor del pH 6,0-8,0. En otra modalidad, el compuesto débilmente básico tiene una solubilidad de no más de aproximadamente 1 mg/mL a pH 6,8. En otra modalidad, el compuesto débilmente básico incluye al menos un átomo de nitrógeno básico. En otra modalidad más, el compuesto débilmente básico tiene un pKa de menos de 14 y una solubilidad de no más de aproximadamente 1 mg/ml a pH 6,8. En otra modalidad más, el compuesto débilmente básico tiene un pKa de menos de 14 e incluye al menos un átomo de nitrógeno básico. En otra modalidad más, el compuesto débilmente básico tiene un pKa de menos de 14, una solubilidad de no más de 1 mg/ml a pH 6,8 e incluye al menos un átomo de nitrógeno básico.

Como se usa en la presente, el término "compuesto débilmente ácido", así como también la referencia a cualquier nueva entidad química, fármaco o ingrediente farmacéutico activo específico, incluye el ácido, sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos, estereoisómeros, solvatos, ésteres y mezclas de los mismos, que es una base química en la que la desprotonación es incompleta en medio acuoso. En una modalidad, el fármaco débilmente ácido de las composiciones de la presente invención puede referirse a un compuesto que tiene al menos un pKa inferior a 14, en donde el que el pKa puede medirse o calcularse. En otra modalidad, el compuesto débilmente ácido de las composiciones de la presente invención puede referirse a un compuesto que tiene al menos un pKa de menos de 14, que tiene una solubilidad dependiente del pH entre pH fisiológico con una solubilidad más baja a pH más bajo. En otra modalidad, el fármaco débilmente ácido de las composiciones de la presente invención puede referirse a un compuesto que tiene al menos un pKa de 0,0-10,0, que tiene una solubilidad dependiente del pH entre pH fisiológico de 1,0-8,0 con una solubilidad más baja alrededor de pH 1,0-2,0. En otra modalidad, el compuesto débilmente ácido tiene una solubilidad de no más de aproximadamente 1 mg/ml a pH 1,0-2,0. En otra modalidad, el compuesto débilmente ácido incluye al menos un grupo funcional ácido. En otra modalidad más, el compuesto débilmente ácido tiene al menos un pKa de menos de 14 y una solubilidad de no más de aproximadamente 1 mg/ml a pH 1,2. En otra modalidad más, el compuesto débilmente ácido tiene un pKa de menos de 14 e incluye al menos un grupo funcional ácido. En otra modalidad más, el compuesto débilmente ácido tiene un pKa de menos de 14, una solubilidad de no más de 1 mg/ml a pH 1,2 e incluye al menos un grupo funcional ácido.

El término "compuesto neutro o no ionizable", así como también la referencia a cualquier nueva entidad química, fármaco o ingrediente farmacéutico activo específico, incluye polimorfos, estereoisómeros, solvatos, ésteres y mezclas de los mismos. El API neutro o no ionizable de las composiciones de la presente invención puede referirse a un compuesto que tiene una forma neutra o no tiene un grupo funcional ionizable en el intervalo de pH por debajo de 14. En una modalidad, el compuesto neutro o no ionizable tiene una solubilidad independiente del pH a un pH de -2 a 14,0. En otra modalidad, el compuesto neutro/no ionizable tiene una solubilidad independiente del pH a un pH de -1 a 12,0. En otra modalidad, el compuesto neutro/no ionizable tiene una solubilidad independiente del pH a un pH de 0,0 a 10,0. En otra modalidad, el compuesto neutro/o no ionizable tiene una solubilidad independiente del pH a pHs de 1,0 a 8,0. En otra modalidad, el compuesto neutro o no ionizable tiene una solubilidad independiente del pH a un pH de 1,0 a 8,0 y tiene una solubilidad de no más de 1 mg/ml a un pH de 1,0 a 8,0.

Los API que son poco solubles en agua deben incluirse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención en una cantidad suficiente para que sean terapéuticamente efectivos en el sistema a tratar. El conocimiento de las cantidades terapéuticamente efectivas para un API dado es conocido por los expertos en la técnica.

Para tales composiciones, se debe tener cuidado para evitar que el API usado completamente o en una porción considerable precipite, cuando se expone a los diversos ambientes acuosos del tracto GI. Más bien, la formulación debe actuar para aumentar temporalmente la solubilidad del fármaco, preferentemente al menos una o varias veces la solubilidad en equilibrio de dicho API en un medio relevante, que permite que el API se absorba en el sitio previsto en el tracto GI.

Como se indicó anteriormente, el solubilizante de polímero a incluir en la presente invención puede comprender uno o más componentes seleccionados de las siguientes clases: ésteres y lactonas de ácidos orgánicos, ácidos dicarboxílicos y ésteres de ácidos dicarboxílicos, o ésteres, éteres y carbonatos de dioles y trioles y mezclas de los mismos. Se apreciará que un solubilizante de polímero puede referirse a un plastificante.

En una modalidad preferida, el solubilizante de polímero puede incluir uno o más ésteres y/o lactonas de ácidos orgánicos seleccionados de malato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, lactato de etilo, succinato de dimetilo, succinato de dietilo, glucuronolactona y D-(+)- ácido glucurónico y-lactona.

En otra modalidad preferida, el solubilizante de polímero puede incluir uno o más ácidos dicarboxílicos y/o ésteres de ácidos dicarboxílicos seleccionados de adipato de monometilo, glutarato de dimetilo y glutarato de monometilo.

En otras modalidades preferidas adicionales, el solubilizante de polímero puede incluir uno o más ésteres, éteres y carbonatos de dioles y/o trioles seleccionados de carbonato de glicerol, carbonato de propileno, carbonato de etileno, carbonato de 1,2-butileno, glicerol formal, DL-1,2-isopropilidenglicerol, 1-butoxiopropan-2-ol, éter metílico de tri(propilenglicol), acetato de éter metílico de dipropilenglicol, acetato de éter metílico de propilenglicol, éter metílico de dipropilenglicol, 1-metoxi-2-propanol, éter monoetílico de dietilenglicol, 3-metoxi-3-metil-1-butanol, éter dimetílico de isosorbida y dianhidro-d-glucitol.

Como se indicó anteriormente, la invención incluye un glicol. Tal glicol se puede seleccionar, pero no se limita a, propilenglicol, dipropilenglicol, butilenglicol, glicerol, tetraglicol, 1,2-hexanodiol, 1,2-butanodiol, PEG 400 y poliglicerol. Preferentemente, el glicol comprende o consiste en propilenglicol (PG).

El uno o más glicoles pueden incluirse en una relación molar de entre 12 a 1 y 1 a 10, preferentemente en el intervalo de 12 a 1 y de 1 a 4, con mayor preferencia en un intervalo de entre 12 a 1 a 1:2, aún con mayor preferencia en el intervalo de entre 8 a 1 y 1 a 2, aún con mayor preferencia en el intervalo de entre 8 a 1 y 1 a 1,5 y lo con la máxima preferencia en un intervalo de entre 4 a 1 y 1 a 1; con relación al solubilizante de polímero seleccionado. Cuando polímeros de glicoles son usados, la relación molar se determina en base a las unidades monoméricas, como se describió anteriormente.

Los componentes del DES, y preferentemente los componentes del NADES, que se incluirán en el líquido de la presente invención se van adherir a una de las siguientes clases: ácidos orgánicos, compuestos fenólicos, terpenoides, ácidos grasos, bases orgánicas, azúcares o edulcorantes, glicoles, amino ácidos, compuestos de amonio cuaternario y derivados de estas clases.

En una modalidad, que puede ser preferida, el componente (NA)DES puede incluir uno o más ácidos orgánicos que pueden ser uno de, entre otros, ácido málico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido pimélico, ácido glucónico, ácido acético y/o derivados de los mismos tales como nicotinamida. Uno o más ácidos orgánicos pueden incluirse en una relación molar entre 0,1 a 1 y 4 a 1, preferentemente en el intervalo entre 0,1 a 1 y 2 a 1, con mayor preferencia en el intervalo entre 0,2 a 1 y 1,75 a 1 y aún con mayor preferencia en el intervalo entre 0,3 a 1 y 1,5 a 1, con relación a el componente solubilizador de glicol o polímero seleccionado, como se describió anteriormente.

El componente de (NA)DES puede incluir adicional o alternativamente uno o más compuestos fenólicos que pueden ser uno de, entre otros, propenilguaetol isoeugenol, tocoferol, galato de propilo, tiramina, butilparabeno, vainillina. El uno o más compuestos fenólicos pueden incluirse en una relación molar entre 0,1 a 1 y 4 a 1, preferentemente en el intervalo entre 0,1 a 1 y 2 a 1, con mayor preferencia en el intervalo entre 0,2 a 1 y 1,75 a 1 aún con mayor preferencia en el intervalo entre 0,3 a 1 y 1,5 a 1, con relación al componente solubilizante de glicol o polímero seleccionado, como se describió anteriormente.

Adicionalmente o alternativamente, el componente (NA)DES puede incluir uno o más terpenoides, que pueden ser uno de, entre otros, terpineol, alcohol perilílico y mentol. Uno o más terpenoides pueden incluirse en una relación molar entre 0,1 a 1 y 4 a 1, preferentemente en el intervalo entre 0,1 a 1 y 2 a 1, con mayor preferencia en el intervalo entre 0,2 a 1 y 1,75 a 1 aún con mayor preferencia en el intervalo entre 0,3 a 1 y 1,5 a 1, con relación a un glicol o un componente solubilizante de polímero como se describió anteriormente.

Además, o alternativamente, el componente (NA)DES puede incluir uno o más ácidos grasos, que pueden ser uno de, entre otros, ácido nonánico, ácido octanoico, ácido láurico, miristato de isopropilo, palmitato de ascorbilo. El uno o más ácidos grasos pueden incluirse en una relación molar entre 0,1 a 1 y 4 a 1, preferentemente en el intervalo entre 0,1 a 1 y 2 a 1, aun con mayor preferencia en el intervalo entre 0,2 a 1 y 1,75 a 1 y con mayor preferencia en el intervalo entre 0,3 a 1 y 1,5 a 1, con relación a un componente solubilizante de glicol o polímero, como se describió anteriormente.

En otra modalidad, el componente de (NA)DES puede incluir una o más bases orgánicas, que pueden ser, entre otras, urea y guanina. La una o más bases orgánicas pueden estar incluidas en una relación molar entre 0,1 a 1 y 4 a 1, preferentemente en el intervalo entre 0,1 a 1 y 2 a 1, con mayor preferencia en el intervalo entre 0,2 a 1 y 1,75 a 1 e incluso aún con mayor preferencia en el intervalo entre 0,3 a 1 y 1,5 a 1, con relación a un componente solubilizante de glicol o polímero, como se describió anteriormente.

Además, el componente (NA)DES puede incluir uno o más azúcares o edulcorantes seleccionados del grupo que consiste en, entre otros, sacarosa, glucosa, fructosa, lactosa, maltosa, xilosa, sacarosa, inositol, xilitol, sacarina, sucralosa, aspartamo, acesulfamo de potasio y ribitol, así como también sus fosfatos. Uno o más azúcares o edulcorante pueden incluirse en una relación molar entre 0,1 a 1 y 4 a 1, preferentemente en el intervalo entre 0,1 a 1 y 2 a 1, con mayor preferencia en el intervalo entre 0,2 a 1 y 1,75 a 1 y aún con mayor preferencia en el intervalo entre 0,3 a 1 y 1,5 a 1, con relación al componente solubilizante de glicol o polímero, como se describió anteriormente.

Adicionalmente, el componente de (NA)DES puede incluir uno o más aminoácidos. Los aminoácidos adecuados se pueden seleccionar uno, entre otros, por ejemplo, alanina, ácido glutámico, glutamato, asparagina, ácido aspártico, lisina, arginina, prolina y treonina. Uno o más aminoácidos pueden incluirse en una relación molar entre 0,1 a 1 y 4 a 1, preferentemente en el intervalo entre 0,1 a 1 y 2 a 1, con mayor preferencia en el intervalo entre 0,2 a 1 y 1,75 a 1 e incluso aún con mayor preferencia en el intervalo entre 0,3 a 1 y 1,5 a 1, con relación al componente solubilizante de glicol o polímero, como se describió anteriormente.

En otra modalidad, el componente (NA)DES puede incluir uno o más compuestos de amonio cuaternario, que pueden ser uno de, entre otros, cloruro de colina, mononitrato de tiamina y carnitina. Uno o más ácidos grasos pueden incluirse en una relación molar entre 0,1 a 1 y 4 a 1, preferentemente en el intervalo entre 0,1 a 1 y 2 a 1, con mayor preferencia en el intervalo entre 0,2 a 1 y 1,75 a 1 y aún con mayor preferencia en el intervalo entre 0,3 a 1 y 1,5 a 1, con relación a un componente solubilizante de glicol o polímero, como se describió anteriormente.

En otra modalidad de la invención, el componente (NA)DES puede incluir más de un glicol. Este puede ser particularmente el caso si el glicol comprende propilenglicol (PG). El glicol adicional se puede seleccionar entre, pero no se limita a, dipropilenglicol, butilenglicol, glicerol y poliglicerol. El uno o más glicoles adicionales pueden incluirse en una relación molar entre 0,1 a 1 y 4 a 1, preferentemente en el intervalo entre 0,1 a 1 y 2 a 1, con mayor preferencia en el intervalo entre 0,2 a 1 y 1,75 a 1 aún con mayor preferencia en el intervalo entre 0,3 a 1 y 1,5 a 1, con relación a PG. Cuando polímeros de glicoles son usados, la relación molar se determina en base a las unidades monoméricas, como se describió anteriormente.

Las modificaciones en el pH del DES se pueden realizar con ácidos o bases concentrados, por ejemplo, ácido clorhídrico o hidróxido de sodio.

La composición farmacéutica está destinada esencialmente a la aplicación oral. Es decir, se pretende que el API entre en el sistema de un ser humano o animal para ser tratado a través del tracto gastrointestinal.

Esto hace que a menudo, si no siempre, se deban incorporar inhibidores poliméricos de la precipitación (PPI) en el DES de la invención.

Se ha demostrado que los inhibidores poliméricos de la precipitación (PPI) son útiles y son usados ampliamente para mejorar la solubilidad y la biodisponibilidad de fármacos de API poco solubles en agua en el tracto gastrointestinal (GI). A este respecto se hace referencia a una publicación de Vasconcelos y otros, en Drug Discovery Today, 2007, Vol 12, páginas 1068-1075y los PPI descritos allí y/o en las referencias allí, que actúan para reducir la precipitación de API y, de esta manera, crean un estado sobresaturado que da como resultado un aumento en la biodisponibilidad del fármaco de moléculas capaces de penetrar en el tracto GI.

Por tanto, la invención se refiere además a la solubilización de uno o más PPI biocompatibles farmacéuticamente aceptables en el DES de acuerdo con la invención. Preferentemente, se solubilizan uno o más PPI(s) en una relación de masa al API de entre 0,25 a 1 y 20 a 1, *por ejemplo*, si se solubilizan 10 mg de API en 1 ml de DES, se solubilizan entre 2,5 y 200 mg de PPI en el DES. En modalidades preferidas de los DES de acuerdo con la invención, la relación en peso de PPI(s) a API(s) está entre 0,2 a 1 y 20 a 1, preferentemente entre 0,35 a 1 y 10 a 1, o con mayor preferencia entre 0,5 y 1 y 5 a 1.

Los PPI se solubilizan preferentemente en el DES después de la combinación de la fracción solubilizante de glicol/polímero seleccionada con el componente o los componentes DES/NADES; ver aquí abajo.

Los inhibidores poliméricos de la precipitación útiles en la presente invención se refieren a polímeros que son solubles en medio acuoso con un intervalo de pH inferior a 14. Estos pueden ser polímeros iónicos o neutros con grupos funcionales polares o cargados. Preferentemente, el PPI es un polímero soluble en agua. Los PPI adecuados pueden seleccionarse del grupo que consiste en homopolímeros y copolímeros de N-vinil lactamas, especialmente homopolímeros y copolímeros de N-vinil pirrolidona, por ejemplo, polivinil pirrolidona (PVP), copolímeros de N-vinil pirrolidona y acetato de vinilo o propionato de vinilo, polivinil copolímeros de injerto de caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, como Soluplus®, copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, también conocidos como copolímeros en bloque de polioxietileno/polioxipropileno o polioxietilénopolipropilenglicol, como el poloxámero®, ésteres de celulosa y éteres de celulosa de lauroil polioxiglicéridos; en particular metilcelulosa, hidroxialquilcelulosas, en particular hidroxipropilcelulosa, hidroxialquilalquilcelulosas, en particular hidroxipropilmetilcelulosa, óxidos de polialquileño de alto peso molecular tales como óxido de polietileno y óxido de polipropileno y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, polímeros de acetato de vinilo tales como copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico, acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado (también denominado "alcohol polivinílico" parcialmente saponificado), alcohol polivinílico, oligosacáridos y polisacáridos tales como carragenanos, galactomananos y goma xantana, y mezclas de uno o más de los mismos.

Esencialmente, las modalidades preferidas de los DES de la presente invención están compuestas por al menos cinco componentes: glicol, un solubilizante de polímero específico, un componente de solvente eutéctico profundo

(preferentemente un solvente eutéctico profundo natural), un inhibidor de precipitación polimérico y un ingrediente farmacéutico activo.

En otra modalidad preferida más, los DES de la invención también comprenden un desintegrante. Los desintegrantes son polímeros que aumentan la velocidad de disolución de una formulación dentro de un entorno acuoso. Estos componentes son comúnmente conocidos y usados en formulaciones sólidas para aumentar la velocidad de disolución, pero se descubrió que realizan la misma función en formulaciones líquidas viscosas, como los DES de la presente invención. El desintegrante (si es usado) se mezcla homogéneamente en toda la formulación líquida de DES.

Cuando son usados, los desintegrantes se incluyen en una relación de masa de entre 0,5 % y 10 %, con relación a la masa de la composición total de DES.

Los desintegrantes adecuados incluyen, entre otros, Kollidon CL®(BASF®), celulosa microcristalina, crospovidona, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, quitosano, almidón, glicolato sódico de almidón y mezclas de los mismos.

Los componentes de las formulaciones farmacéuticas de la invención son preferentemente todos certificados GRAS (Generalmente Reconocidos como Seguros), pero al menos todos se consideran "farmacéuticamente aceptables" en las dosis relevantes.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de una combinación de un glicol con un componente solubilizante de polímero en la preparación de una composición de solvente eutéctico profundo (DES), preferentemente en la preparación de una composición farmacéutica, la composición que comprende una combinación de un glicol con un componente solubilizante de polímero, dicho componente solubilizante de polímero se selecciona de un grupo que consiste de ésteres y lactonas de ácidos orgánicos; ácidos dicarboxílicos; ésteres de ácidos dicarboxílicos; y ésteres, éteres y carbonatos de dioles y trioles; y mezclas de los mismos, preferentemente un glicol y el componente solubilizante de polímero es usado en una relación molar de un glicol al componente solubilizante de polímero en el intervalo de entre 12 a 1 y 1 a 10, preferentemente en el intervalo de entre 12 a 1 y 1 a 2, preferentemente en un intervalo de entre 8 a 1 y de 1 a 1,5, y con mayor preferencia en un intervalo de entre 4 a 1 y de 1 a 1.

En otro aspecto, la invención se relaciona con un proceso para preparar una composición farmacéutica. Este proceso comprende las siguientes etapas: un glicol y el solubilizante de polímero específico se mezclan para crear un líquido, preferentemente un núcleo líquido; uno o más componentes de DES, y preferentemente componentes de NADES se añaden a dicho líquido y se forma un DES; y uno o más API se solubilizan en dicho DES. Los componentes de DES, como se ha dicho anteriormente, ayudan a aumentar la solubilidad del API de interés.

En una modalidad preferida de este proceso, uno o más PPI se solubilizan subsecuentemente en dicha composición farmacéutica.

En otra modalidad preferida adicional del proceso de la invención, se mezcla un desintegrante en dicha composición farmacéutica.

La presente invención se describe en más detalle en los siguientes ejemplos los cuales de ninguna manera pretenden limitar el alcance de la invención reivindicada.

Ejemplos

En los ejemplos más abajo, se usan las siguientes abreviaturas: TEC - Citrato de trietilo; PC - Carbonato de Propileno; PG - Propilenglicol; CA - Ácido cítrico; MA - Ácido málico; LA - Ácido láctico; CC - Cloruro de Colina; Nic - Nicotinamida; TY - Tiramina; AC - Acetoína; TG - Tetraglicol; ASP - palmitato de ascorbilo; DEM - Malato de dietilo; VA - vainillina; BPA - Butil Parabeno; PEG - Polietilenglicol 400; PRG - galato de propilo; BG - Butilenglicol; ME - Mentol; NL - Nerolidol; ISE - Isoeugenol; SAC - sacarina; TRO - Tromentamina.

Ejemplo 1

Las solubilidades de carvedilol, ciclosporina, ácido flufenámico, ibuprofeno, itraconazol y ketoconazol se determinaron en un intervalo de formulaciones de DES de acuerdo con la invención. Los sistemas DES contenían propilenglicol, un solubilizante de polímero específico y uno o más componentes de (NA)DES. La Tabla 1 proporciona una descripción general de los medicamentos probados, su solubilidad en agua, detalles sobre las composiciones de DES usadas y la solubilidad del medicamento probado en las respectivas formulaciones de DES.

Tabla 1 - Solubilidad API en líquidos probados

Ingrediente farmacéutico activo		DES		Concentración de API solubilizado (mg/ml)
Nombre	Solubilidad en agua (mg/ml) a 20 °C y pH 7,0	Componentes	Relación Molar	
Carvedilol	$0,6 \times 10^{-3}$	TEC:PG:LA	0,5:2:1	200
Carvedilol	$0,6 \times 10^{-3}$	TEC:PG:Nic	0,5:2:0,5	75
Carvedilol	$0,6 \times 10^{-3}$	TEC:PG:Urea	0,5:2:0,5	50
Carvedilol	$0,6 \times 10^{-3}$	TEC:PG:CC	0,5:2:1	75
Carvedilol	$0,6 \times 10^{-3}$	TEC: PG:MA	0,5:2:1	200
Carvedilol	$0,6 \times 10^{-3}$	TY:AC:TG:LA :DEM	1:1:0,5:1:1	>100
Carvedilol	$0,6 \times 10^{-3}$	VA:AC:TG:LA :DEM	1:1:0,5:1:1	>100
Carvedilol	$0,6 \times 10^{-3}$	VA:PRG:PEG: MA:EL	1:1:0,5:1:1	>100
Carvedilol	$0,6 \times 10^{-3}$	ME:BPA:PEG :MA:EL	1:1:0,5:1:1	>100
Carvedilol	$0,6 \times 10^{-3}$	PRG:BPA:BG: LA:DEM	1:1:1:1:1	>100
Carvedilol	$0,6 \times 10^{-3}$	ISE:BPA:PG: DEM	1:1:1:1	>100
Carvedilol	$0,6 \times 10^{-3}$	SAC:TRO:PG: PC	1:1:1:1	>100
Ciclosporina	$0,3 \times 10^{-3}$	TEC:PG:LA	0,5:2:1	200
Ciclosporina	$0,3 \times 10^{-3}$	TEC:PG:Nic	0,5:2:0,5	200
Ciclosporina	$0,3 \times 10^{-3}$	TEC:PG:Urea	0,5:2:0,5	200
Ciclosporina	$0,3 \times 10^{-3}$	TEC:PG:CC	0,5:2:1	75
Ciclosporina	$0,3 \times 10^{-3}$	TEC: PG:MA	0,5:2:1	25
Ciclosporina	$0,3 \times 10^{-3}$	TY:AC:TG:LA :DEM	1:1:0,5:1:1	>100
Ciclosporina	$0,3 \times 10^{-3}$	VA:AC:TG:LA :DEM	1:1:0,5:1:1	>100
Ciclosporina	$0,3 \times 10^{-3}$	VA:PRG:PEG: MA:EL	1:1:0,5:1:1	>100
Ciclosporina	$0,3 \times 10^{-3}$	ME:BPA:PEG :MA:EL	1:1:0,5:1:1	>100
Ciclosporina	$0,3 \times 10^{-3}$	PRG:BPA:BG: LA:DEM	1:1:1:1:1	>100
Ciclosporina	$0,3 \times 10^{-3}$	ME:NL:TG:LA:DEM	1:1:1:1:1	>50
Ciclosporina	$0,3 \times 10^{-3}$	ISE:BPA:PG: DEM	1:1:1:1	>100
Ciclosporina	$0,3 \times 10^{-3}$	SAC:TRO:PG: PC	1:1:1:1	>100
Ácido Flufenámico	$9,1 \times 10^{-3}$	TEC:PG:LA	0,5:2:1	133
Ácido Flufenámico	$9,1 \times 10^{-3}$	TEC:PG:Nic	0,5:2:0,5	200
Ácido Flufenámico	$9,1 \times 10^{-3}$	TEC:PG:Urea	0,5:2:0,5	200
Ácido Flufenámico	$9,1 \times 10^{-3}$	TEC:PG:CC	0,5:2:1	200
Ácido Flufenámico	$9,1 \times 10^{-3}$	TEC: PG:MA	0,5:2:1	25
Ibuprofeno	$2,1 \times 10^{-2}$	TEC:PG:LA	0,5:2:1	200
Ibuprofeno	$2,1 \times 10^{-2}$	TEC:PG:Nic	0,5:2:0,5	200
Ibuprofeno	$2,1 \times 10^{-2}$	TEC:PG:Urea	0,5:2:0,5	200
Ibuprofeno	$2,1 \times 10^{-2}$	TEC:PG:CC	0,5:2:1	200
Ibuprofeno	$2,1 \times 10^{-2}$	TEC: PG:MA	0,5:2:1	25
Carbamazepina	$1,7 \times 10^{-2}$	TY:AC:TG:LA :DEM	1:1:0,5:1:1	>100
Carbamazepina	$1,7 \times 10^{-2}$	VA:AC:TG:LA :DEM	1:1:0,5:1:1	>100
Carbamazepina	$1,7 \times 10^{-2}$	VA:PRG:PEG: MA:EL	1:1:0,5:1:1	>100
Carbamazepina	$1,7 \times 10^{-2}$	PRG:BPA:BG: LA:DEM	1:1:1:1:1	>100
Carbamazepina	$1,7 \times 10^{-2}$	ISE:BPA:PG: DEM	1:1:1:1	>50
Carbamazepina	$1,7 \times 10^{-2}$	SAC:TRO:PG: PC	1:1:1:1	>50
Itraconazol	$4,0 \times 10^{-6}$	TEC:PG:CA: MA	0,5:2:0,75:0,75	75
Itraconazol	$4,0 \times 10^{-6}$	TEC: PG:MA	0,5:2:1	75
Itraconazol	$4,0 \times 10^{-6}$	PC:PG:MA	0,5:2:1	50

(continuación)

Ingrediente farmacéutico activo		DES		Concentración de API solubilizado (mg/ml)
Nombre	Solubilidad en agua (mg/ml) a 20 °C y pH 7,0	Componentes	Relación Molar	
Itraconazol	$4,0 \times 10^{-6}$	PC:PG:CA:MA	0,5:2:0,75:0,75	150
Itraconazol	$4,0 \times 10^{-6}$	PC:PG:CA	0,5:2:1	150
Itraconazol	$4,0 \times 10^{-6}$	VA:AC:TG:LA :DEM	1:1:0,5:1:1	>100
Itraconazol	$4,0 \times 10^{-6}$	VA:PRG:PEG:MA:EL	1:1:0,5:1:1	>100
Itraconazol	$4,0 \times 10^{-6}$	PRG:BPA:BG:LA:DEM	1:1:1:1:1	>100
Itraconazol	$4,0 \times 10^{-6}$	ISE:BPA:PG: DEM	1:1:1:1	>50
Ketoconazol	$9,0 \times 10^{-5}$	TEC:PG:LA	0,5:2:1	200
Ketoconazol	$9,0 \times 10^{-5}$	TEC:PG:Nic	0,5:2:0,5	75
Ketoconazol	$9,0 \times 10^{-5}$	TEC:PG:Urea	0,5:2:0,5	25
Ketoconazol	$9,0 \times 10^{-5}$	TEC:PG:CC	0,5:2:1	25
Ketoconazol	$9,0 \times 10^{-5}$	TEC: PG:MA	0,5:2:1	200
Ketoconazol	$9,0 \times 10^{-5}$	TY:AC:TG:LA :DEM	1:1:0,5:1:1	>100
Ketoconazol	$9,0 \times 10^{-5}$	TY:ASP:TG:LA:DEM	1:1:0,5:1:1	>100
Ketoconazol	$9,0 \times 10^{-5}$	VA:AC:TG:LA :DEM	1:1:0,5:1:1	>100
Ketoconazol	$9,0 \times 10^{-5}$	VA:BP:PEG: MA:EL	1:1:0,5:1:1	>100
Ketoconazol	$9,0 \times 10^{-5}$	VA:PRG:PEG:MA:EL	1:1:0,5:1:1	>100
Ketoconazol	$9,0 \times 10^{-5}$	ME:BPA:PEG :MA:EL	1:1:0,5:1:1	>100
Ketoconazol	$9,0 \times 10^{-5}$	PRG:BPA:BG:LA:DEM	1:1:1:1:1	>100
Ketoconazol	$9,0 \times 10^{-5}$	ISE:BPA:PG: DEM	1:1:1:1	>50
Ketoconazol	$9,0 \times 10^{-5}$	SAC:TRO:PG: PC	1:1:1:1	>100

De los datos de la Tabla 1 queda claro que todas las formulaciones de DES probadas son adecuadas para solubilizar los fármacos probados en una concentración que excede la solubilidad de ese fármaco en agua por un factor de al menos 100 para ibuprofeno, hasta un factor de 10 000 000 para itraconazol.

Como puede verse en la Tabla 1, se encontró que el itraconazol es soluble en una concentración de hasta 200 mg/mL en el DES ilustrativo que comprende propilenglicol, carbonato de propileno, ácido cítrico y ácido málico en una relación molar de 2:0,5:0,75:0,75. En un DES de propilenglicol, carbonato de propileno, sin componentes NADES, en una relación molar de 2:0,5, la solubilidad del itraconazol fue baja (<25 mg/ml). Este hallazgo indica el efecto de la adición de componentes de NADES.

Ejemplo 2

La Tabla 2 muestra la solubilidad mínima determinada de un amplio intervalo de inhibidores de precipitación poliméricos en sistemas DES ilustrativo de acuerdo con la Tabla 1.

Como se muestra, los líquidos DES son capaces de solubilizar grandes concentraciones de un amplio intervalo de PPI.

La amplitud tanto de la solubilidad del API como se demuestra en el Ejemplo 1 como de la solubilidad del PPI contribuye al rendimiento de las formulaciones de API de acuerdo con la invención.

Tabla 2: solubilidad (mg/mL) de los inhibidores poliméricos de la precipitación (PPI) en varias formulaciones de DES

Inhibidor de Precipitación Polimérico	DES Componentes	Relación Molar Composición DES	PPI Solubilizado (mg/mL)
Sigma Aldrich®ahora Merck®- Acetato de Celulosa Ftalato. Prod. No. 22192.	TEC:PG: MA	0,5:2:1	> 85
Ashland®- AquaSolve®Grado HPMC-AS L	TEC:PG: MA	0,5:2:1	>50
Ashland®- AquaSolve®Grado HPMC-AS M	TEC:PG: MA	0,5:2:1	>50
Ashland®- AquaSolve®Grado HPMC-AS H	TEC:PG: MA	0,5:2:1	>50

(continuación)

Inhibidor de Precipitación Polimérico	DES Componentes	Relación Molar Composición DES	PPI Solubilizado (mg/mL)
Ashland®-Klucell®- FARMACÉUTICA HXF	TEC:PG: MA	0,5:2:1	>50
Dow Chemical®- AFFINISOL™ HPMC HME 4M	TEC:PG: MA	0,5:2:1	>50
Dow Chemical®- AFFINISOL®HPMC HME 15LV	TEC:PG: MA	0,5:2:1	>50
Alfa Aesar®Polvo de hidroxipropilmetilcelulosa	TEC:PG: MA	0,5:2:1	>50
BASF®- Soluplus Polivinilcaprolactama - Copolímero de injerto de polivinilacetato-polietilenglicol	TEC:PG: MA	0,5:2:1	>50
Sigma Aldrich®ahora Merck®- Polivinilpirrolidona K90, polvo, promedio M _w 360 000g/mol. Prod. No. 81440.	TEC:PG: MA	0,5:2:1	>50
Sigma Aldrich®ahora Merck®- Poli(etilenglicol) M _w 8.000 g/mol. N.º de producto P89510	TEC:PG: MA	0,5:2:1	>50
Sigma Aldrich®ahora Merck®- Poli(etilenglicol) M _w 200 g/mol. Prod. No. P88440	TEC:PG: MA	0,5:2:1	>50
Sigma Aldrich®ahora Merck®- Metil-2-Hidroxietilcelulosa. Prod. No. 435015	TEC:PG: MA	0,5:2:1	>50
Sigma Aldrich®ahora Merck®- METHOCEL®A15 LV. Prod. No. P64605	TEC:PG: MA	0,5:2:1	>50
Ashland®- BENECEL®E4M FARMACÉUTICA	TEC:PG: MA	0,5:2:1	>50
Evonik®- EUDRAGIT®E100	TEC:PG: MA	0,5:2:1	>50
BASF®- Kollidon®VA 64	TEC:PG: MA	0,5:2:1	>50
Sigma Aldrich®ahora Merck®- Tween®80. Prod. No. P4780	TEC:PG: MA	0,5:2:1	>50
Sigma Aldrich®ahora Merck®- Acetato de Celulosa Ftalato. Prod. No. 22192.	PC:PG:CA:MA	0,5:2:0,75:0,75	>50
Ashland®- AquaSolve®Grado HPMC-AS L	PC:PG:CA:MA	0,5:2:0,75:0,75	>50
Ashland®- AquaSolve®Grado HPMC-AS M	PC:PG:CA:MA	0,5:2:0,75:0,75	>50
Ashland®- AquaSolve®Grado HPMC-AS H	PC:PG:CA:MA	0,5:2:0,75:0,75	>50
Ashland®-Klucell®- FARMACÉUTICA HXF	PC:PG:CA:MA	0,5:2:0,75:0,75	>50
Dow Chemical - AFFINISOL™ HPMC HME 4M	PC:PG:CA:MA	0,5:2:0,75:0,75	>50
Dow Chemical®- AFFINISOL®HPMC HME 15LV	PC:PG:CA:MA	0,5:2:0,75:0,75	>50
Alfa Aesar®Polvo de hidroxipropilmetilcelulosaCAS: 9004-65-3	PC:PG:CA:MA	0,5:2:0,75:0,75	>50
BASF®- Soluplus Polivinilcaprolactama - Copolímero de injerto de polivinilacetato-polietilenglicol	PC:PG:CA:MA	0,5:2:0,75:0,75	>50
Sigma Aldrich®ahora Merck®- Polivinilpirrolidona K90, polvo, promedio M _w 360.000g/mol. Prod. No. 81440.	PC:PG:CA:MA	0,5:2:0,75:0,75	>50
Sigma Aldrich®ahora Merck®- Poli(etilenglicol) M _w 8.000 g/mol. N.º de producto P89510	PC:PG:CA:MA	0,5:2:0,75:0,75	>50
Sigma Aldrich®ahora Merck®- Poli(etilenglicol) M _w 200 g/mol. Prod. No. P88440	PC:PG:CA:MA	0,5:2:0,75:0,75	>50
Sigma Aldrich®ahora Merck®- Metil-2-Hidroxietilcelulosa. Prod. No. 435015	PC:PG:CA:MA	0,5:2:0,75:0,75	>50
Sigma Aldrich®ahora Merck®- METHOCEL®A15 LV. Prod. No. 64605	PC:PG:CA:MA	0,5:2:0,75:0,75	>50
Ashland®- BENECEL®E4M FARMACÉUTICA	PC:PG:CA:MA	0,5:2:0,75:0,75	>50
Evonik®- EUDRAGIT®E100	PC:PG:CA:MA	0,5:2:0,75:0,75	>50
BASF®- Kollidon®VA 64	PC:PG:CA:MA	0,5:2:0,75:0,75	>50
Sigma Aldrich®ahora Merck®- Tween®80. Prod. No. P4780	PC:PG:CA:MA	0,5:2:0,75:0,75	>50
Dow Chemical®- AFFINISOL®HPMC HME 15LV	VA:AC:TG:LA:DEM	1:1:0,5:1:1	>50
Dow Chemical®- AFFINISOL®HPMC HME 15LV	VA:BP:PEG: MA:EL	1:1:0,5:1:1	>50
Dow Chemical®- AFFINISOL®HPMC HME 15LV	VA:PRG:PE G:MA:EL	1:1:0,5:1:1	>50
Dow Chemical®- AFFINISOL®HPMC HME 15LV	ME:BP A:PE G:MA:EL	1:1:0,5:1:1	>50
Dow Chemical®- AFFINISOL®HPMC HME 15LV	ME:NL:TG:LA:DEM	1:1:1:1:1	>50
Dow Chemical®- AFFINISOL®HPMC HME 15LV	PRG:BPA:BG:LA:DEM	1:1:1:1:1	>50
Dow Chemical®- AFFINISOL®HPMC HME 15LV	ISE:BPA:PG :DEM	1:1:1:1	>50
BASF®- Kollidon®VA 64	TY:ASP:TG: LA:DEM	1:1:0,5:1:1	>50

(continuación)

	Inhibidor de Precipitación Polimérico	DES Componentes	Relación Molar Composición DES	PPI Solubilizado (mg/mL)
5	BASF®- Kollidon®VA 64	VA:AC:TG:LA:DEM	1:1:0,5:1:1	>50
	BASF®- Kollidon®VA 64	VA:BP:PEG: MA:EL	1:1:0,5:1:1	>50
	BASF®- Kollidon®VA 64	VA:PRG:PE G:MA:EL	1:1:0,5:1:1	>50
	BASF®- Kollidon®VA 64	ME:BP A:PE G:MA:EL	1:1:0,5:1:1	>50
10	BASF®- Kollidon®VA 64	ME:NL:TG:LA:DEM	1:1:1:1:1	>50
	BASF®- Kollidon®VA 64	PRG:BPA:BG:LA:DEM	1:1:1:1:1	>50
	BASF®- Kollidon®VA 64	ISE:BPA:PG :DEM	1:1:1:1	>50
	BASF®- Kollidon®VA 64	SAC:TRO:PG:PC	1:1:1:1	>50
15	BASF®- Soluplus Polivinilcaprolactama - Copolímero de injerto de polivinilacetato-polietilenglicol	TY:AC:TG:LA:DEM	1:1:0,5:1:1	>50
	BASF®- Soluplus Polivinilcaprolactama - Copolímero de injerto de polivinilacetato-polietilenglicol	TY:ASP:TG: LA:DEM	1:1:0,5:1:1	>50
20	BASF®- Soluplus Polivinilcaprolactama - Copolímero de injerto de polivinilacetato-polietilenglicol	VA:AC:TG:LA:DEM	1:1:0,5:1:1	>50
	BASF®- Soluplus Polivinilcaprolactama - Copolímero de injerto de polivinilacetato-polietilenglicol	VA:BP:PEG: MA:EL	1:1:0,5:1:1	>50
25	BASF®- Soluplus Polivinilcaprolactama - Copolímero de injerto de polivinilacetato-polietilenglicol	VA:PRG:PE G:MA:EL	1:1:0,5:1:1	>50
	BASF®- Soluplus Polivinilcaprolactama - Copolímero de injerto de polivinilacetato-polietilenglicol	ME:BP A:PE G:MA:EL	1:1:0,5:1:1	>50
30	BASF®- Soluplus Polivinil caprolactama - polivinilo copolímero de injerto de acetato-polietilenglicol	ME:NL:TG:LA:DEM	1:1:1:1:1	>50
	BASF®- Soluplus Polivinilcaprolactama - Copolímero de injerto de polivinilacetato-polietilenglicol	PRG:BPA:BG:LA:DEM	1:1:1:1:1	>50
35	BASF®- Soluplus Polivinilcaprolactama - Copolímero de injerto de polivinilacetato-polietilenglicol	ISE:BPA:PG :DEM	1:1:1:1	>50
40	BASF®- Soluplus Polivinilcaprolactama - Copolímero de injerto de polivinilacetato-polietilenglicol	SAC:TRO:PG:PC	1:1:1:1	>50
	Evonik®- EUDRAGIT®E100	VA:AC:TG:LA:DEM	1:1:0,5:1:1	>50
45	Evonik®- EUDRAGIT®E100	VA:BP:PEG: MA:EL	1:1:0,5:1:1	>50
	Evonik®- EUDRAGIT®E100	VA:PRG:PE G:MA:EL	1:1:0,5:1:1	>50
	Evonik®- EUDRAGIT®E100	ME:BPA:PE G:MA:EL	1:1:0,5:1:1	>50
	Evonik®- EUDRAGIT®E100	ME:NL:TG:LA:DEM	1:1:1:1:1	>50
	Evonik®- EUDRAGIT®E100	PRG:BPA:BG:LA:DEM	1:1:1:1:1	>50
50	Evonik®- EUDRAGIT®E100	ISE:BPA:PG :DEM	1:1:1:1	>50
	Ashland®-Klucel®- FARMACÉUTICA HXF	VA:BP:PEG: MA:EL	1:1:0,5:1:1	>50
	Ashland®-Klucel®- FARMACÉUTICA HXF	VA:PRG:PE G:MA:EL	1:1:0,5:1:1	>50

Ejemplo 3

55 A una formulación de DES que comprende propilenglicol, carbonato de propileno, ácido cítrico y ácido málico en una relación molar de 2:0,5:0,75:0,75, se añadió itraconazol a una concentración de 50 mg/ml. A la formulación de DES que comprende itraconazol en una concentración de 50 mg/ml se añadieron varios inhibidores poliméricos de la precipitación (PPI) para formar una formulación de acuerdo con la invención. A la muestra 1

60 polivinilpirrolidona/acetato de vinilo (BASF®- Kollidon®VA64) y hidroxipropilmetilcelulosa de extrusión de fusión en caliente 15 LV (Dow Chemical®- AFFINISOL®HPMC HME 15LV) tenían una relación de masa PPI a itraconazol de 0,9 a 0,9 a 1. A la muestra 2 se añadieron los mismos PPI en una relación de masa de PPI a itraconazol de 1,2 a 1,2 a 1.

Las propiedades de disolución del API de la muestra 1 (S1) y la muestra 2 (S2) junto con una muestra comparativa (S3) sin PPI se determinaron de acuerdo con el Método de Disolución estandarizado de la USP, mediante el uso del aparato 2 (©2001 Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos).

La Tabla 3 proporciona una descripción general de la composición de las muestras 1 (S1) y 2 (S2) y la formulación comparativa (S3) sin PPI.

Tabla 3: Composición de formulaciones líquidas ilustrativas que comprenden itraconazol.

		PPI	
		BASF®- Kollidon®VA64	Dow Chemical®- AFFINISOL®HPMC HME 15LV
S1	itraconazol 50 mg/ml	45 mg/ml	45 mg/ml
S2	itraconazol 50 mg/ml	60 mg/ml	60 mg/ml
S3	itraconazol 50 mg/ml	-	-

El rendimiento de los inhibidores poliméricos de la precipitación (PPI) se analizó de acuerdo con el método de disolución 2 de la USP. De acuerdo con este método, las muestras con la mayor concentración de itraconazol en el recipiente de disolución a lo largo del tiempo se clasificaron como las de mejor rendimiento. La FIG. 1 representa la concentración registrada de itraconazol en micromoles/litro en el recipiente de disolución en función del tiempo en minutos para las muestras S1, S2 y la muestra comparativa S3. Las dos formulaciones de acuerdo con la invención consiguen una mayor concentración de itraconazol y mantienen esta mayor concentración a lo largo del tiempo. Esto indica una solubilidad mejorada del fármaco a lo largo del tiempo con formulaciones producidas con la plataforma de la invención.

Ejemplo 4

Se seleccionaron dos formulaciones de itraconazol de acuerdo con la invención para evaluar la *in vivo* biodisponibilidad del API en comparación con una formulación comercial de itraconazol, Sporanox®(ex Janssen-Cilag SpA; Italia).

Para este propósito, a ratas Sprague-Dawley macho en ayunas (n = 3) con una masa de ~300 g, se les administró por vía oral 1,5 mg de la formulación 1 (F1), la formulación 2 (F2) y la formulación comparativa 3 (F3) respectivamente. Después de la dosificación, se determinaron los niveles plasmáticos del API y su metabolito hidroxil-itraconazol en función del tiempo. Se tomaron muestras 0, 1, 2, 3, 5, 7, 9, 12 y 24 horas después de la administración de las formulaciones. Los niveles de API se determinaron mediante Cromatografía Líquida-Espectrometría de Masas (LC-MS). Figura. 2A representa los niveles plasmáticos medios medidos (mg/mL) de itraconazol (IT). Figura. 2B representa los niveles plasmáticos medios medidos (mg/mL) de hidroxilitraconazol (IT-OH).

De las Figuras. 2 se puede observar que las formulaciones 1 y 2 muestran una biodisponibilidad mejorada de itraconazol sobre la formulación comparativa como lo indican los niveles plasmáticos medios de itraconazol e hidroxilitraconazol en ratas dosificadas con la formulación 1, respectivamente, la formulación 2 excede los niveles plasmáticos de las respectivas API en ratas dosificadas con la formulación comparativa.

Ejemplo Comparativo 1

Se prepararon las composiciones que se muestran en la Tabla 4. Cada una de estas composiciones comprende ácido cítrico y otros componentes y se basan en los Ejemplos 1, 2, 3, 5, 8 y 9 como se describe en el documento WO 97/00670 y se encontró que eran altamente viscosos a temperatura ambiente. Para cada composición, el polímero inhibidor de la precipitación polimérico HPMC (Dow Chemical®- AFFINISOL® se añadió HPMC HME 15LV) en una cantidad de 50 mg/ml para probar su solubilidad en cada composición. Se encontró que el polímero de HPMC era insoluble a esta concentración en cada composición.

Tabla 4: pruebas de solubilidad de HPMC en composiciones comparativas

Composición comparativa	Ejemplo correspondiente en el documento WO 97/00670	Componentes (g)	Solubilidad de 50 mg/ml de polímero HPMC
1	1	ácido cítrico (4 g) glicerol (4 g)	insoluble
2	2	ácido cítrico (4 g) propilenglicol (5,5 g)	insoluble
3	3	ácido cítrico (5,1 g) propilenglicol (4,1 g) alcohol oleílico (0,19 g) Brij 98 (0,14 g)	insoluble
4	5	ácido cítrico (5,9 g)	insoluble

(continuación)

Composición comparativa	Ejemplo correspondiente en el documento WO 97/00670	Componentes (g)	Solubilidad de 50 mg/ml de polímero HPMC
		propilenglicol (3,7 g) alcohol oleico (0,2 g) Brij 98 (0,2 g)	
5	8	ácido cítrico (4 g) propilenglicol (2,6 g) glicerol (2,6 g) agente espumante (0,25 g) estabilizador de espuma (0,75 g)	insoluble
6	9	ácido cítrico (4 g) glicerol (4 g) trimetanolamina (2 g)	insoluble

Ejemplo 5

A cada composición comparativa descrita en el Ejemplo Comparativo 1, se añadió un componente solubilizante de polímero en la cantidad indicada en la Tabla 5. Luego, a cada composición modificada, el polímero inhibidor de precipitación polimérico HPMC (Dow Chemical®- AFFINISOL®- Se añadió HPMC HME 15LV) en una cantidad de 50 mg/ml para probar su solubilidad en cada composición modificada. Se encontró que el polímero de HPMC era soluble a esta concentración en cada composición modificada.

Tabla 5: pruebas de solubilidad de HPMC en composiciones comparativas modificadas

Composición comparativa	Componente solubilizante de polímero adicional agregado (% en peso)	Solubilidad de 50 mg/ml de polímero HPMC
1	malato de dietilo (40 %)	soluble
2	malato de dietilo (25 %)	soluble
3	malato de dietilo (25 %)	soluble
4	malato de dietilo (25 %)	soluble
5	malato de dietilo (25 %)	soluble
6	malato de dietilo (40 %)	soluble

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición de solvente eutéctico profundo (DES), que comprende una combinación de un glicol con un componente solubilizante de polímero, cuyo componente solubilizante de polímero se selecciona del grupo que consiste en ésteres y lactonas de ácidos orgánicos; ácidos dicarboxílicos; ésteres de ácidos dicarboxílicos; ésteres, éteres y carbonatos de dioles y trioles; y mezclas de los mismos, en una relación molar de un glicol al componente solubilizante de polímero en el intervalo de entre 12 a 1 y 1 a 10, preferentemente en un intervalo de entre 8 a 1 y 1 a 2, y con mayor preferencia en un intervalo de entre 4 a 1 y 1 a 1; la composición que comprende además al menos un componente DES.
- 10 2. La composición DES de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el glicol se selecciona del grupo que consiste en propilenglicol, dipropilenglicol, butilenglicol, glicerol, tetraglicol, 1,2-hexanodiol, 1,2-butanodiol, PEG 400 y poliglicerol, preferentemente propilenglicol.
- 15 3. La composición DES de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el componente DES comprende al menos un componente de solvente eutéctico profundo natural (NADES).
- 20 4. La composición DES de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente DES se selecciona del grupo que consiste en ácidos orgánicos, compuestos fenólicos, terpenoides, ácidos grasos, bases orgánicas, azúcares o edulcorantes, glicoles, aminoácidos, compuestos de amonio cuaternario tales como compuestos de colina y derivados de estas clases.
- 25 5. La composición de DES de acuerdo con la reivindicación 1, que incluye uno o más de: un ácido orgánico que puede ser uno de ácido málico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido pimélico, ácido glucónico y ácido acético y/o derivados de los mismos tales como nicotinamida; uno o más compuestos fenólicos, que pueden ser uno de propenilguaetol isoeugenol, tocoferol, galato de propilo, tiramina, butilparabeno y vainillina; uno o más terpenoides, que pueden ser uno de terpineol, alcohol perilílico y mentol; uno o más ácidos grasos, que pueden ser uno de ácido nonánico, ácido octanoico, ácido láurico, miristato de isopropilo, palmitato de ascorbilo; una o más bases orgánicas, que pueden ser una de urea y guanina; un azúcar o edulcorante que puede ser sacarosa, glucosa, fructosa o lactosa; un aminoácido que puede ser alanina, ácido glutámico o glutamato; compuestos de amonio cuaternario que pueden ser cloruro de colina, mononitrato de tiamina o carnitina.
- 30 6. La composición DES de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los componentes DES/NADES se proporcionan en una relación molar en el intervalo de 0,1 a 1 y 4 a 1 para cada componente con relación al componente solubilizante del polímero, preferentemente en el oscila entre 0,2 a 1 y 1,75 a 1 y con mayor preferencia en el intervalo entre 0,3 a 1 y 1,5 a 1.
- 35 7. La composición de DES de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un ingrediente farmacéutico activo (API).
- 40 8. La composición de DES de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además uno o más inhibidores poliméricos de la precipitación (PPI).
- 45 9. La composición de DES de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la relación en peso de PPI(s) a API(s) está entre 0,2 a 1 y 20 a 1, preferentemente entre 0,35 a 1 y 10 a 1, o con mayor preferencia entre 0,5 a 1 y 5 a 1.
- 50 10. La composición de DES de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además uno o más desintegrantes, preferentemente están presentes en un porcentaje de masa entre 0,25 y 10 %, extraído de la masa del DES total.
11. La composición de DES de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para administración oral,
- 55 12. Un proceso para preparar una composición farmacéutica, que comprende las siguientes etapas: mezclar un glicol y el solubilizante de polímero como se define en la reivindicación 1 para crear un líquido; añadir uno o más componentes de DES, y preferentemente componentes de NADES, a dicho líquido y se forma un DES; y solubilizar uno o más API en dicho DES.
- 60 13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde uno o más PPI se solubilizan en dicha composición farmacéutica.
14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en donde se mezcla un desintegrante en dicha composición farmacéutica.
- 65 15. Uso de una combinación de un glicol con un componente solubilizante de polímero en la preparación de una composición de un solvente eutéctico profundo (DES), en el que el componente solubilizador polimérico se

selecciona del grupo que consiste en ésteres y lactonas de ácidos orgánicos; ácidos dicarboxílicos; ésteres de ácidos dicarboxílicos; ésteres, éteres y carbonatos de dioles y trioles; y mezclas de los mismos, preferentemente en donde el glicol y el componente solubilizador polimérico es usado en una relación molar en el intervalo de entre 12 a 1 y 1 a 10, con mayor preferencia en un intervalo de entre 8 a 1 y 1 a 1,5, y con la máxima preferencia en un intervalo de 4 a 1 y 1 a 1.

5

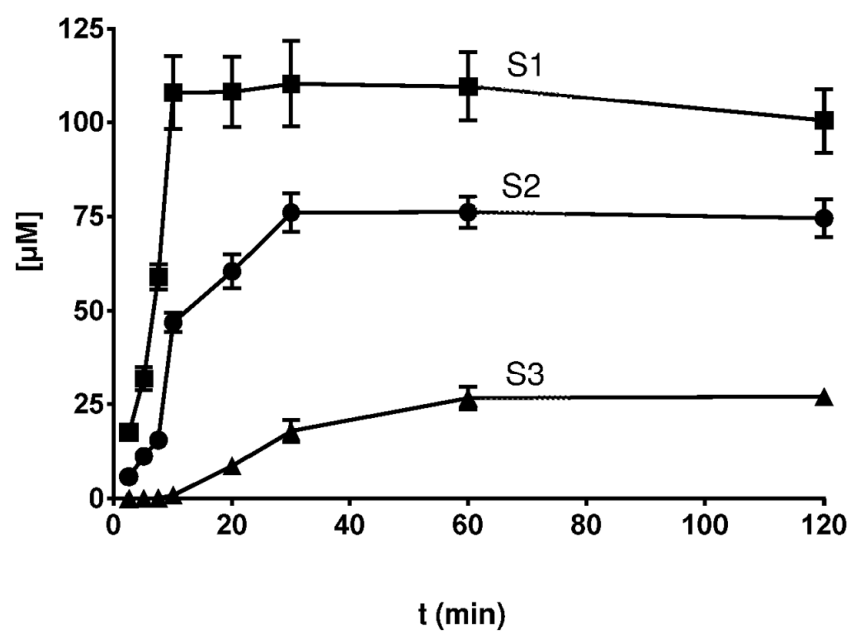


Figura 1

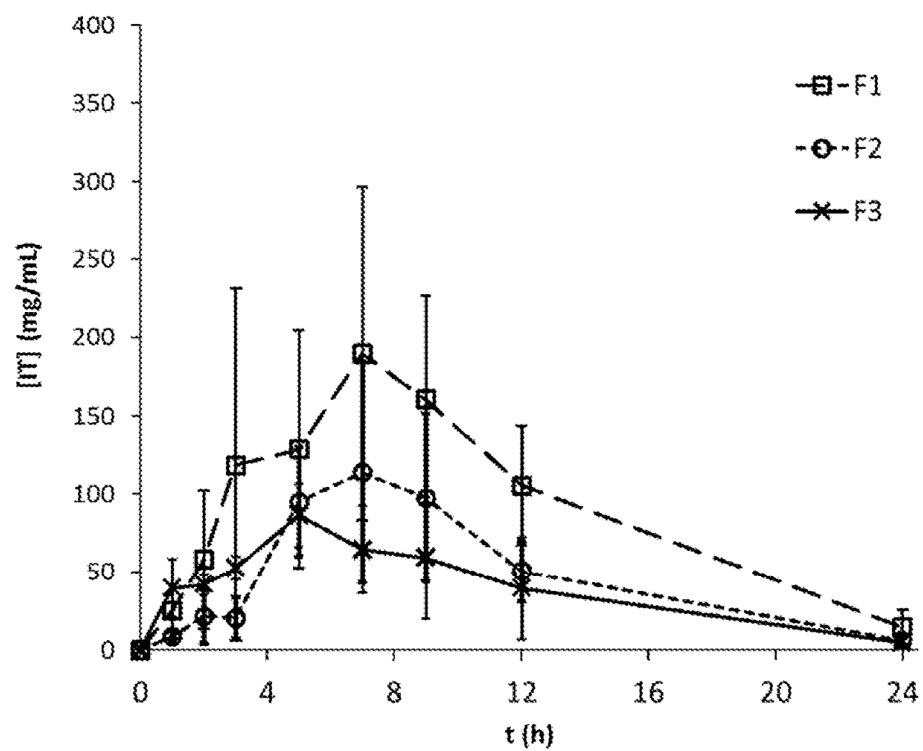


Figura 2A

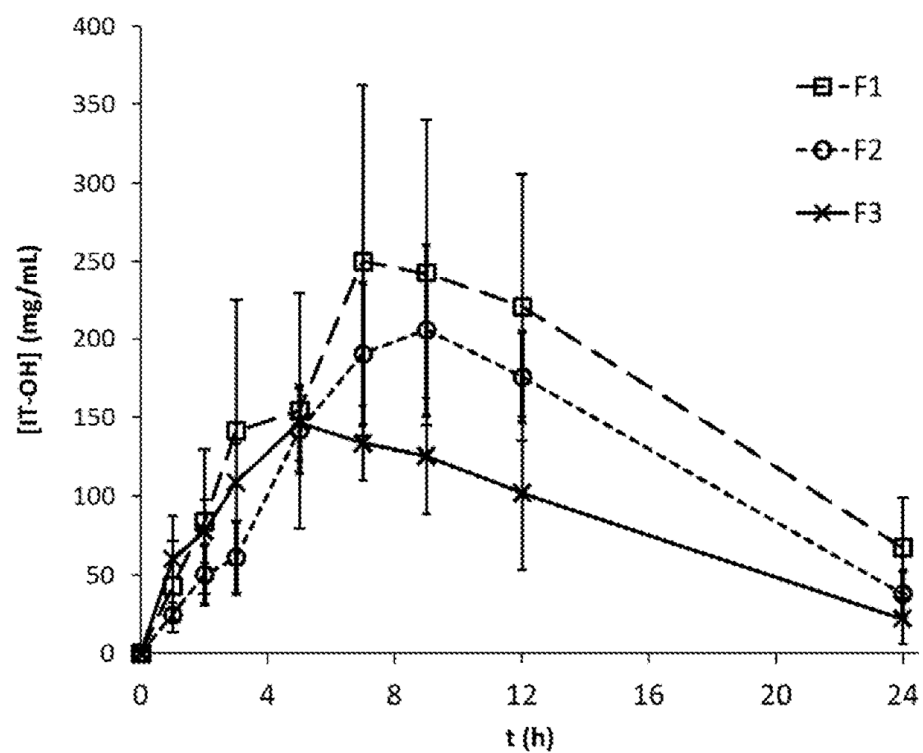


Figura 2B