



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 309 294**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4706 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03700414 .0**
96 Fecha de presentación : **20.01.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1474144**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.11.2004**

54 Título: **Formas de dosificación farmacéutica de liberación controlada de un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterilo.**

30 Prioridad: **01.02.2002 US 353719 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2008

73 Titular/es: **Pfizer Products Inc.**
Eastern Point Road
Groton, Connecticut 06340, US

72 Inventor/es: **Curatolo, William John;**
Sutton, Steven Charles y
Appel, Leah Elizabeth

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Formas de dosificación farmacéutica de liberación controlada de un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterol.

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos número de serie 60/353.719, presentada el 1 de febrero de 2002.

Campo de la invención

Esta invención se refiere a formas de dosificación farmacéutica de liberación controlada de un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETPI), a procedimientos de uso y a procedimientos de preparación de las mismas.

Antecedentes de la invención

Los inhibidores de CETP, particularmente aquellos que tienen una alta actividad de unión, son generalmente hidrófobos, tienen una solubilidad acuosa extremadamente baja y tienen una baja biodisponibilidad oral cuando se dosifican convencionalmente. Dichos compuestos han demostrado generalmente ser difíciles de formular para administración oral de tal modo que se alcancen altas biodisponibilidades.

La aterosclerosis y su enfermedad arterial coronaria asociada es la causa principal de muerte en el mundo industrializado. A pesar de los intentos de modificar los factores de riesgo secundarios (tabaquismo, obesidad, falta de ejercicio), y del tratamiento de la dislipidemia con modificación dietética y terapia de fármacos, la enfermedad cardíaca coronaria (CHD) continúa siendo la causa más común de muerte en los EE.UU., donde las enfermedades cardiovasculares suponen un 44% de todas las muertes, estando el 53% de éstas asociadas a la enfermedad cardíaca coronaria aterosclerótica.

Se ha demostrado que el riesgo de desarrollo de este estado patológico está fuertemente correlacionado con ciertos niveles de lípidos plasmáticos. Aunque los niveles elevados de colesterol LDL pueden ser la forma más reconocida de dislipidemia, no es en absoluto la única contribución significativa asociada a lípidos a la CHD. Un nivel bajo de colesterol HDL es también un conocido factor de riesgo para la CHD (Gordon, D.J., *et al.*: "High-density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease", *Circulation*, (1989), 79: 8-15).

Los niveles altos de colesterol LDL y triglicéridos están positivamente correlacionados, mientras que los niveles altos de colesterol HDL están negativamente correlacionados con el riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Por tanto, la dislipidemia no es un perfil de riesgo unitario para la CHD, sino que puede comprender una o más aberraciones lipídicas.

Entre los muchos factores que controlan los niveles plasmáticos de estos principios dependientes de la enfermedad, la actividad de la proteína de transferencia de éster de colesterol afecta a los tres. El papel de esta glicoproteína plasmática de 70.000 Da encontrada en una serie de especies animales, incluyendo seres humanos, es el de transferir éster de colesterol y triglicéridos entre partículas lipoproteicas, incluyendo HDL, LDL, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y quilomicrones. El resultado neto de la actividad CETP es una reducción del nivel de colesterol HDL y un aumento del de colesterol LDL. Este efecto sobre el perfil lipoproteico se cree que es proaterógeno, especialmente en sujetos cuyo perfil lipídico constituye un mayor riesgo para la CHD.

No existen terapias para elevar el nivel de HDL totalmente satisfactorias. La niacina puede aumentar significativamente el nivel de HDL, pero tiene graves problemas de tolerancia, lo que reduce el cumplimiento. Los fibratos y los inhibidores de HMG CoA reductasa aumentan el nivel de colesterol HDL sólo modestamente ($\pm$ 10-12%). Como resultado, existe una necesidad médica no satisfecha significativa de un agente bien tolerado que pueda elevar significativamente los niveles de HDL plasmático, revirtiendo o retardando así la progresión de la aterosclerosis.

Se han desarrollado inhibidores de CETP que inhiben la actividad CETP y, por tanto, si están presentes en la sangre, darán como resultado mayores niveles de colesterol HDL y menores niveles de colesterol LDL. Para ser eficaces, dichos inhibidores de CETP deben absorberse en la sangre. Se prefiere la dosificación oral de inhibidor de CETP porque, para ser eficaces, dichos inhibidores de CETP deben tomarse regularmente, tal como diariamente. Por lo tanto, se prefiere que los pacientes puedan tomar inhibidores de CETP mediante dosificación oral en lugar de mediante inyección.

Sin embargo, se ha demostrado que es difícil formular inhibidores de CETP para administración oral de tal modo que se alcancen los niveles terapéuticos en sangre. Los inhibidores de CETP poseen en general una serie de características que los hacen poco biodisponibles cuando se dosifican por vía oral de manera convencional. Los inhibidores de CETP tienden a ser bastante hidrófobos y extremadamente insolubles en agua, siendo la solubilidad en solución acuosa habitualmente menor que aproximadamente 10 μ g/ml y típicamente menor que 1 μ g/ml. A menudo, la solubilidad

acuosa de los inhibidores de CETP es menor que 0,1 $\mu\text{g/ml}$. Es más, la solubilidad de algunos inhibidores de CETP es tan baja que es de hecho difícil de medir. En consecuencia, cuando se dosifican por vía oral inhibidores de CETP, las concentraciones de inhibidor de CETP en el entorno acuoso del tracto gastrointestinal tienden a ser extremadamente bajas, dando como resultado una mala absorción del tracto GI a la sangre. La hidrofobicidad de los inhibidores de CETP no sólo conduce a una baja solubilidad acuosa en equilibrio, sino que tiende también a hacer a los fármacos poco humectables y lentos en disolverse, reduciendo adicionalmente su tendencia a disolverse y absorberse en el tracto gastrointestinal. Esta combinación de características ha dado como resultado que la biodisponibilidad de formas cristalinas o amorfas de inhibidores de CETP convencionales dosificados por vía oral sea generalmente bastante baja, a menudo con biodisponibilidades absolutas menores que un 1%.

Se han realizado diversos intentos de mejorar la concentración acuosa de los inhibidores de CETP, pero generalmente han tenido un éxito limitado. Al principio, la mayoría de los procedimientos dirigidos a potenciar la concentración acuosa y la biodisponibilidad de fármacos de baja solubilidad ofrecen a menudo sólo mejoras moderadas. Dichas mejoras conducen generalmente a potenciaciones de la concentración acuosa del orden de una a siete veces. Además, la potenciación puede ser de vida corta, volviendo la concentración de fármaco a la concentración de equilibrio en 10 a 40 minutos. Dichas pequeñas potenciaciones de la concentración de vida corta han conducido a niveles aún menores de potenciación de la biodisponibilidad ensayada en administración oral *in vivo*. Por tanto, cuando se ensayan *in vivo* formas de dosificación convencional de fármacos de baja solubilidad mediante administración oral, las potenciaciones de la biodisponibilidad son típicamente del orden de 2 a 4 veces o menores. Para inhibidores de CETP con biodisponibilidades absolutas bajas, dichas pequeñas mejoras son insuficientes para permitir una dosificación oral conveniente de inhibidores de CETP; es decir, formas de dosificación con un tamaño y frecuencia de dosificación convenientes.

La administración oral conveniente de CETPI a un paciente es particularmente difícil. Debido a que los CETPI tienen una baja solubilidad acuosa, las formas de dosificación de CETPI contienen ventajosamente un medio para ayudar a la disolución del CETPI en el tracto gastrointestinal (GI) y también para inhibir la precipitación del CETPI en el tracto GI. Si el CETPI precipita en el tracto GI, no está disponible para absorción a través de la pared intestinal, y no desencadenará su efecto terapéutico. La inclusión del medio potenciador de la disolución aumenta el tamaño de la forma de dosificación, por ejemplo un comprimido o cápsula. Resulta importante que esta forma de dosificación oral sea de un tamaño fácilmente tragable, particularmente para pacientes ancianos. Resulta también preferible que el número de formas de dosificación tomadas por dosis sea bajo, preferiblemente una unidad, porque muchos pacientes toman múltiples fármacos. Además, resulta importante que la dosificación sea conveniente, concretamente una o dos veces al día, porque a los pacientes que toman múltiples fármacos les puede resultar difícil recordar qué fármacos tomar en qué momento del día. Además, algunos fármacos tales como CETPI se toman ventajosamente con una comida, y es preferible minimizar el número de veces al día que se toma el fármaco para simplificar el requisito de que el fármaco se tome con una comida.

Ya se conocen varias composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de proteína de transferencia de éster de colesterilo. Como ejemplo, el documento WO 02/117710 se refiere a formas de dosificación de liberación controlada que comprenden una dispersión sólida amorfa de un inhibidor de proteína de transferencia de éster de colesterilo y un polímero potenciador de la concentración. De acuerdo con otro ejemplo, el documento EP-A-1 269 994 se refiere a una combinación de un fármaco mejorador de la solubilidad con un polímero potenciador de la concentración en una cantidad suficiente para que la combinación proporcione una concentración de fármaco sustancialmente potenciada en un entorno de uso con respecto a un control que comprende la misma cantidad del mismo fármaco sin el polímero potenciador de la concentración.

Sumario de la invención

Así, resulta evidente que es deseable tener una forma de dosificación de un CETPI que:

- (a) contenga un medio potenciador de la disolución o solubilidad,
- (b) comprenda una o como máximo dos unidades por dosis,
- (c) pueda tragarse fácilmente,
- (d) pueda dosificarse una o dos veces al día.

Además, sería deseable tener un procedimiento de reducir la concentración máxima de CETPI plasmático ($C_{\text{máx}}$) después de la dosificación, proporcionando todavía una buena biodisponibilidad, para reducir los efectos secundarios indeseables respecto de una forma de dosificación de liberación inmediata que contiene una cantidad equivalente de CETPI. Esta invención se refiere a formas de dosificación farmacéutica que proporcionan una liberación controlada de un inhibidor de proteína de transferencia de éster de colesterilo (CETPI) de baja solubilidad en un entorno de uso.

En una realización, el entorno de uso es el tracto gastrointestinal de un ser humano u otro mamífero.

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas de liberación controlada que contienen un CETPI y al uso de dichas composiciones para elevar ciertos niveles de lípidos plasmáticos, incluyendo colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y para reducir otros ciertos niveles de lípidos plasmáticos tales como colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos, y en consecuencia para tratar enfermedades que están afectadas por niveles bajos de colesterol HDL y/o niveles altos de colesterol LDL y triglicéridos, tales como la aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares en ciertos mamíferos (concretamente aquellos que tienen proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) en su plasma), incluyendo seres humanos.

En un aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación que comprende:

- (a) un CETPI en una forma de solubilidad potenciada,
- (b) un medio opcional para evitar la precipitación del CETPI en el entorno de uso después de la liberación en este medio, y
- (c) un medio de liberación controlada (CR) para liberar el CETPI lentamente al entorno de uso.

Una forma de solubilidad potenciada preferida de un CETPI es una dispersión sólida amorfa, preferiblemente una dispersión molecular, del CETPI en un polímero denominado polímero potenciador de la concentración (CEP). Esta dispersión sólida amorfa es un sólido que está contenido adicionalmente en una forma de dosificación. La forma de dosificación contiene adicionalmente un polímero inhibidor de la precipitación (PIP) que retarda o evita la precipitación del CETPI en el entorno de uso durante un periodo de tiempo. Cuando la dispersión sólida amorfa se libera en un entorno de uso, por ejemplo el tracto gastrointestinal humano, el CETPI supersatura el fluido del diámetro interior del GI y esta supersaturación se mantiene durante un periodo de tiempo suficiente para que el fármaco sea absorbido a través de la pared GI en la corriente sanguínea. Una forma de solubilidad potenciada más preferida del CETPI es una dispersión en la que el CEP funciona también como un PIP, reduciendo así la cantidad de excipientes en la forma de dosificación por que no se añade un PIP a la dispersión de CEP/CETPI.

Otra forma de solubilidad potenciada preferida de un CETPI es un polvo amorfo de CETPI, concretamente CETPI amorfo no en dispersión sólida amorfa.

El medio de LC comprende cualquier forma de dosificación sólida que pueda tragarse y que libere lentamente la forma de solubilidad potenciada del CETPI y del PIP opcional. El CETPI y el PIP opcional pueden liberarse al entorno de uso en forma de una solución o una suspensión, es decir de partículas pequeñas que se disuelven después en el entorno de uso. Un medio de LC preferido es un comprimido osmótico que se recubre con una membrana semipermeable y que tiene uno o más puertos de salida a través de esta membrana a través de los cuales se liberan el CETPI y opcionalmente el PIP al entorno de uso. En una realización de un comprimido osmótico, un “comprimido osmótico monocapa”, el CETPI y diversos excipientes están contenidos en una sola capa que posee la capacidad de bombearse por sí sola a través del puerto o puertos de salida cuando se hidrata. En otra realización de un comprimido osmótico, un “comprimido osmótico bicapa”, el CETPI y opcionalmente el PIP, están contenidos en una capa de un comprimido bicapa que es accesible para el puerto o puertos de salida, y otra capa hinchable contiene un polímero que se hincha cuando se hidrata, ayudando así a la liberación del CETPI y el PIP opcional a través del puerto o puertos de salida.

Otro medio de LC preferido es un comprimido de matriz, que libera el CETPI y opcionalmente el PIP mediante difusión, o más preferiblemente mediante erosión. Por ejemplo, un comprimido de matriz erosionable se erosiona lentamente en el entorno de uso, liberando partículas de CETPI y PIP opcional.

Aunque es ciertamente deseable administrar la dosis completa en una unidad de forma de dosificación, por ejemplo en un comprimido, esto puede ser difícil de conseguir, y pueden dosificarse más de una unidad de forma de dosificación para conseguir el efecto terapéutico. Por ejemplo, pueden dosificarse dos formas de dosificación de LC de 60 mg QD (una vez al día) para conseguir una dosis total de 120 mg. Igualmente, pueden dosificarse dos formas de dosificación de LC de 120 mg QD para conseguir una dosis total de 240 mg. Igualmente, pueden dosificarse dos formas de dosificación de LC de 120 mg BID (dos veces al día) para conseguir una dosis total de 240 mg.

Las dosis anteriores son ejemplos, y puede utilizarse cualquier dosis en el intervalo de 5 mg a 500 mg. Preferiblemente la dosis de CETPI es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 240 mg.

En otro aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación de LC que libera el CETPI en el tracto GI de un ser humano a una velocidad que da como resultado aproximadamente un 50% o más, preferiblemente aproximadamente un 70% o más, más preferiblemente aproximadamente un 80% o más, aún más preferiblemente aproximadamente un 90% o más de inhibición del CETP plasmático durante aproximadamente 12 horas o más, preferiblemente durante aproximadamente 16 horas o más. La citada forma de dosificación de LC se dosifica la mayoría de las veces BID, preferiblemente QD. La consecución de este aspecto depende de la dosis de CETPI y de la velocidad de liberación del CETPI de la forma de dosificación de LC. Las dosis operativas y las velocidades de liberación pueden determinarse mediante modelización farmacocinética, como se ejemplifica en los ejemplos de esta solicitud. Las dosis y velocidades de liberación preferidas se indican en la descripción detallada de la invención a continuación.

En otro aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación de LC del CETPI que, cuando se dosifica a un ser humano, da como resultado aproximadamente un 50% o más, preferiblemente aproximadamente un 70% o más, más preferiblemente aproximadamente un 80% o más, o aún más preferiblemente aproximadamente un 90% o más de inhibición del CETP plasmático durante un periodo de tiempo que es mayor que 30 minutos, preferiblemente mayor que 60 minutos, más preferiblemente mayor que 120 minutos, que el periodo de tiempo para la inhibición desencadenada mediante la dosificación de una forma de dosificación de liberación inmediata a la misma dosis. Una forma preferida de dosificación de LC del CETPI presentará este efecto a una dosis menor que una forma de dosificación de liberación inmediata. La consecución de este aspecto depende de la dosis del CETPI y de la velocidad de liberación del CETPI de la forma de dosificación de LC. Las dosis y las velocidades de liberación operativas pueden determinarse mediante modelización farmacocinética, como se ejemplifica en los ejemplos de esta solicitud.

En otro aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación de LC que libera el CETPI en el tracto GI de un ser humano a una velocidad que da como resultado un aumento medio del nivel de colesterol HDL de aproximadamente un 20% o mayor después de dosificar durante 8 semanas. Las formas preferidas de dosificación de LC de esta invención dan también como resultado una reducción media de los niveles de colesterol LDL de aproximadamente un 10% o mayor.

En otro aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación de LC del CETPI que se dosifica dos veces al día (BID), proporcionando dicha forma de dosificación una inhibición eficaz del CETP a una dosis diaria total que es menor que la de la forma de dosificación de liberación inmediata (LI) BID o la de la forma de dosificación LI una vez al día (QD).

En otro aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación de liberación controlada de un CETPI que, después de dosificación oral, da como resultado un 20% o más de reducción de la $C_{\text{máx}}$ plasmática respecto de una dosificación de una forma de dosificación de CETPI de liberación inmediata a la misma dosis.

La descripción de la velocidad de liberación de CETPI de una forma de dosificación de LC del CETPI es complicada por el hecho de que dichas formas de dosificación pueden tener periodos de retardo iniciales durante los que aparece poca o ninguna liberación, y pueden liberar el CETPI según una cinética de orden cero, de primer orden, de orden mixto o cualquier otra. Para evitar confusiones, se describen velocidades de liberación de la forma de dosificación de LC en términos de la duración del tiempo entre la dosificación de la forma de dosificación a un entorno de uso y el tiempo en el que el 80% del CETPI ha dejado la forma de dosificación. Esta descripción se aplica a todas las formas de dosificación de LC que liberan el CETPI, independientemente de la forma de la curva de % liberado frente al tiempo.

La referencia a un “entorno de uso” puede significar o bien fluidos *in vivo*, tales como el fluido en el diámetro interno del tracto GI de un animal, tal como un mamífero y particularmente un ser humano, o el entorno *in vitro* de una solución de ensayo, tal como solución salina tamponada con fosfato (PBS) o solución del modelo duodenal en ayunas (MFD). Una solución PBS apropiada es una solución acuosa que comprende fosfato de sodio 20 mM (Na_2HPO_4), fosfato de potasio 47 mM (KH_2PO_4), NaCl 87 mM y KCl 0,2 mM, ajustada a pH 6,5 con NaOH. Una solución MFD apropiada es la misma solución PBS en la que hay también presente ácido taurocólico de sodio 7,3 mM y 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicerol-3-fosfocolina 1,4 mM.

“Administración” a un entorno de uso significa, cuando el entorno de uso es *in vivo*, liberación mediante ingestión o tragado u otro medio para liberar los fármacos. Cuando el entorno de uso es *in vitro*, “administración” designa la disposición o liberación de la forma de dosificación al medio de ensayo *in vitro*. Cuando no se desea la liberación del fármaco en el estómago, sino la liberación del fármaco en el duodeno o intestino delgado, el entorno de uso puede ser también el duodeno o intestino delgado. En dichos casos, “introducción” en un entorno de uso es aquel momento en que la forma de dosificación deja el estómago y entra en el duodeno.

Descripción detallada de la invención

La presente invención comprende formas de dosificación de LC de CETPI que, después de dosificación oral, desencadenan uno o más de los siguientes efectos: (a) una inhibición de aproximadamente un 50% o más, preferiblemente aproximadamente un 70% o más, más preferiblemente aproximadamente un 80% o más, aún más preferiblemente aproximadamente un 90% o más del CETP plasmático durante aproximadamente 12 horas o más, preferiblemente aproximadamente 16 horas o más, más preferiblemente aproximadamente 24 horas o más; (b) una reducción de un 20% o más de la $C_{\text{máx}}$ media plasmática; (c) un aumento medio del nivel de colesterol HDL de aproximadamente un 20% o mayor después de dosificación durante 8 semanas; (d) una reducción media de los niveles de colesterol LDL de aproximadamente un 10% o mayor, después de dosificación durante 8 semanas. En otras palabras, la forma de dosificación, después de la administración a un entorno de uso *in vivo*, proporciona al menos una de: (i) al menos un 50% de inhibición de la proteína de transferencia de éster de colesterol plasmática durante al menos 12 horas; (ii) una concentración máxima de fármaco en la sangre que es menor o igual que el 80% de la concentración máxima de fármaco en la sangre proporcionada por una forma de dosificación de liberación inmediata constituida por la misma cantidad de forma de solubilidad potenciada del citado CETPI; (iii) un nivel medio de colesterol HDL después de dosificación durante 8 semanas que es al menos aproximadamente 1,2 veces el obtenido antes de la dosificación; y (iv)

un nivel medio de colesterol LDL después de dosificar durante 8 semanas que es menor o igual al 90% del obtenido antes de la dosificación. Las formas de dosificación de CETPI de LC de esta invención se dosifican la mayoría de las veces BID, preferiblemente QD.

5 Las realizaciones preferidas presentan dos de los efectos anteriores. Las realizaciones más preferidas presentan tres o cuatro de los efectos anteriores.

Las formas de dosificación de liberación controlada de los CETPI pueden dosificarse a un sujeto humano en estado de ayunas o alimentado. Se prefieren dosificar en estado alimentado.

10

Las dosis de CETPI y velocidades de liberación de CETPI preferidas de las formas de dosificación de liberación controlada de esta invención pueden determinarse mediante modelización farmacocinética (PK) para CETPI individuales o mediante experimentación clínica (concretamente en sujetos humanos o pacientes), como resulta familiar para los expertos en la técnica. El uso de la modelización PK para los fines de optimizar el CETPI plasmático y el % de inhibición de CETP, se ejemplifica en los ejemplos a continuación. La modelización PK puede utilizarse también para predecir la $C_{\text{máx}}$ para diversas dosis y velocidades de liberación de CETPI, para identificar aquellas dosis y velocidades de liberación que reducirán la $C_{\text{máx}}$ un 20% o más respecto de una forma de dosificación de liberación inmediata a la misma dosis.

15

20

Las formas de dosificación de LC de CETPI de esta invención comprenden:

(a) un CETPI en una forma de solubilidad potenciada;

25

(b) un medio opcional para evitar la precipitación del CETPI en el entorno de uso después de la liberación en este entorno; y

(c) un medio de liberación controlada (LC) para liberar lentamente el CETPI al entorno de uso.

30

La forma de solubilidad potenciada del CETPI es cualquier forma que sea capaz de supersaturar, al menos temporalmente, un entorno acuoso en un factor de aproximadamente 2 veces o más, preferiblemente 10 veces o más, respecto de la solubilidad del CETPI cristalino. Es decir, la forma de solubilidad potenciada proporciona una concentración máxima de fármaco disuelto del CETPI que es al menos 2 veces, más preferiblemente al menos 10 veces la concentración de equilibrio del fármaco proporcionada por la forma cristalina del CETPI solo. La determinación de la potenciación de la concentración proporcionada por la forma de solubilidad potenciada se realiza con la forma de solubilidad potenciada sola, en lugar de con la forma de dosificación de LC. Como alternativa, la forma de solubilidad potenciada proporciona un área bajo la curva de concentración frente al tiempo (AUC) que es al menos 1,25 veces, preferiblemente al menos 5 veces y más preferiblemente al menos 25 veces la proporcionada por la composición control. (La determinación de las AUC se describe con más detalle a continuación). La composición control es convencionalmente la forma cristalina de menor energía del fármaco solo sin ningún aditivo solubilizante ni CEP ni PIP.

40

Como alternativa, la forma de solubilidad potenciada puede estar constituida por el CETPI amorfo. La forma de solubilidad potenciada puede comprender una dispersión sólida amorfa del CETPI en un polímero potenciador de la concentración (CEP) o material soluble en agua de bajo peso molecular. Se describen con más detalle dispersiones sólidas amorfas de CETPI y polímeros potenciadores de la concentración en la solicitud de patente de EE.UU. de cesión común con la presente nº de serie 09/918.127, presentada el 30 de julio de 2001, y en la solicitud de patente de EE.UU. nº de serie 10/066.091, presentada el 1 de febrero de 2002. La forma de solubilidad potenciada puede comprender nanopartículas, concretamente partículas sólidas de fármaco de diámetro menor que aproximadamente 900 nm, opcionalmente estabilizadas por pequeñas cantidades de tensioactivos o polímeros, como se describe en la patente de EE.UU. 5.145.684. La forma de solubilidad potenciada puede comprender adsorbatos del fármaco en un polímero reticulado, como se describe en la patente de EE.UU. 5.225.192. La forma de solubilidad potenciada puede comprender una nanosuspensión, siendo la nanosuspensión un sistema disperso de sólido en líquido o sólido en semisólido, comprendiendo la fase dispersada fármaco puro o una mezcla de fármaco, como se describe en la patente de EE.UU. nº 5.225.192. La forma de solubilidad potenciada puede comprender fármaco que está en forma superenfriada, como se describe en la patente de EE.UU. nº 6.197.349. La forma de solubilidad mejorada puede comprender una forma de fármaco de fármaco/ciclodextrina, incluyendo las descritas en las patentes de EE.UU. nº 5.134.127, 6.046.177, 5.874.418 y 5.376.645. La forma de fármaco de solubilidad potenciada puede comprender una forma de gel blando, tal como un fármaco mezclado con un lípido o proteína coloidal (por ejemplo gelatina), incluyendo las descritas en las patentes de EE.UU. nº 5.851.275, 5.834.022 y 5.686.133. La forma del fármaco de solubilidad potenciada puede comprender una forma autoemulsionable, incluyendo las descritas en las patentes de EE.UU. nº 6.054.136 y 5.993.858. La forma de fármaco de solubilidad potenciada comprende una forma de fármaco trifásica, incluyendo las descritas en la patente de EE.UU. nº 6.042.847. Las formas de fármaco de solubilidad potenciada anteriores pueden mezclarse también con un polímero potenciador de la concentración para proporcionar potenciaciones mejoradas de la solubilidad, como se describe en la solicitud de patente provisional de EE.UU. de cesión común y pendiente de tramitación con la presente nº de serie 60/300.314, presentada el 22 de junio de 2001. La forma de solubilidad potenciada puede comprender también (1) una forma cristalina altamente soluble del fármaco tal como una sal, (2) una forma cristalina de alta energía del fármaco; (3) una forma cristalina hidrato o solvato de un fármaco; (4) una forma amorfa de un fármaco (para un fármaco que pueda existir en forma amorfa o cristalina); (5) una mezcla del fármaco (amorfo o cris-

65

talino) y un agente solubilizante; o (6) una solución del fármaco disuelto en un líquido acuoso u orgánico. Las formas de fármaco anteriores pueden mezclarse también con un polímero potenciador de la concentración para proporcionar potenciaciones mejoradas de la solubilidad, como se describe en la patente de EE.UU. de cesión común y pendiente de tramitación con la presente nº de serie 09/742.785, presentada el 20 de diciembre de 2000. La forma de fármaco de solubilidad potenciada puede comprender también (a) una dispersión sólida que comprende fármaco y una matriz, en la que al menos una porción mayoritaria del fármaco en la dispersión es amorfa; y (b) un polímero potenciador de la concentración, como se describe en la solicitud de patente provisional de EE.UU. de cesión común y pendiente de tramitación con la presente nº de serie 60/300.261, presentada el 22 de junio de 2001. La forma de fármaco de solubilidad potenciada puede comprender también un adsorbato sólido que comprende un fármaco de baja solubilidad adsorbido sobre un sustrato, teniendo el sustrato un área superficial de al menos 20 m²/g, y en el que al menos una porción mayoritaria del fármaco en el adsorbato sólido es amorfa. El adsorbato sólido puede comprender opcionalmente un polímero potenciador de la concentración. Dichos adsorbatos sólidos se describen en la solicitud de patente provisional de EE.UU. de cesión común y pendiente de tramitación con la presente nº de serie 60/300.260, presentada el 22 de junio de 2001.

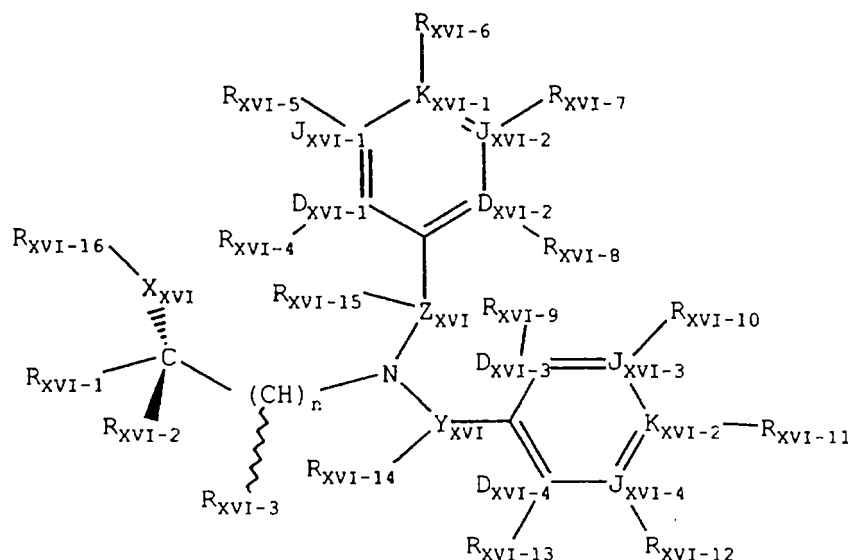
El “medio para evitar la precipitación” opcional comprende cualquier excipiente que mantiene la sobresaturación de un CETPI, por ejemplo el fármaco A, en un entorno acuoso de uso, por ejemplo el tracto GI humano. Los excipientes preferibles para este fin son polímeros que son solubles a ciertos pH en el intervalo de pH del tracto GI, concretamente pH 1-8, como se describe en detalle a continuación. Para los fines de la descripción de esta invención, estos polímeros se denominan “polímeros potenciadores de la concentración” (CEP) cuando se incorporan a una dispersión de CETPI, y pueden denominarse también “polímeros inhibidores de la precipitación” (PIP) cuando se mezclan físicamente con CETPI amorfo o con una dispersión de CETPI/CEP. Como se utiliza en la presente memoria, “QD” significa una vez al día y “BID” significa dos veces al día.

El fármaco

Las formas de dosificación de LC de esta invención liberan inhibidores de CETP de manera óptima. Se describen a continuación los inhibidores de CETP ejemplo.

A continuación, por “formas farmacéuticamente aceptables” de los mismos se pretende indicar cualquier derivado o variación farmacéuticamente aceptable, incluyendo estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros, enantiómeros, solvatos, hidratos, isomorfos, polimorfos, formas de sales y profármacos.

Una clase de inhibidores de CETP que encuentran utilidad en la presente invención comprende amino-(n+1)-alcanos 1-sustituídos, halogenados, (R)-quirales, que tienen la Fórmula XVI



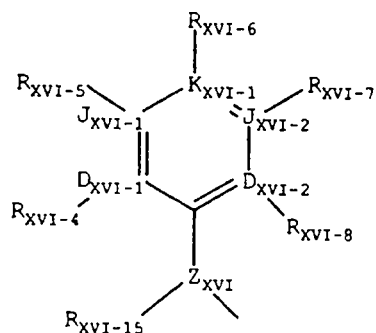
Fórmula XVI

y sus formas farmacéuticamente aceptables, en la que:

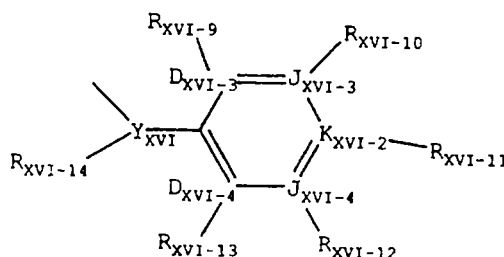
n_{XVI} es un número entero seleccionado de 1 a 4;

X_{XVI} es oxi;

R_{XVI-1} se selecciona del grupo constituido por haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoximetilo y haloalqueniloximetilo, con la condición de que R_{XVI-1} tenga una puntuación en el sistema estereoquímico de Cahn-Ingold-Prelog mayor que R_{XVI-2} y $(CHR_{XVI-3})_n-N(A_{XVI})Q_{XVI}$, en la que A_{XVI} es la Fórmula XVI-(II) y Q es la Fórmula XVI-(III);



XVI-II



XVI-III

R_{XVI-16} se selecciona del grupo constituido por hidruro, alquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, trialquilsililo, y un espaciador seleccionado del grupo constituido por un enlace covalente sencillo y un radical espaciador lineal que tiene una longitud de cadena de 1 a 4 átomos unidos al punto de unión de cualquier sustituyente aromático seleccionado del grupo constituido por R_{XVI-4} , R_{XVI-8} , R_{XVI-9} y R_{XVI-13} para formar un anillo heterocíclico que tiene de 5 a 10 miembros contiguos;

D_{XVI-1} , D_{XVI-2} , J_{XVI-1} , J_{XVI-2} y K_{XVI-1} se seleccionan independientemente del grupo constituido por C, N, O, S y un enlace covalente, con la condición de que no más de uno de D_{XVI-1} , D_{XVI-2} , J_{XVI-1} , J_{XVI-2} y K_{XVI-1} sea un enlace covalente, no más de uno de D_{XVI-1} , D_{XVI-2} , J_{XVI-1} , J_{XVI-2} y K_{XVI-1} sea O, no más de uno de D_{XVI-1} , D_{XVI-2} , J_{XVI-1} , J_{XVI-2} y K_{XVI-1} sea S, uno de D_{XVI-1} , D_{XVI-2} , J_{XVI-1} , J_{XVI-2} y K_{XVI-1} debe ser un enlace covalente cuando dos de D_{XVI-1} , D_{XVI-2} , J_{XVI-1} , J_{XVI-2} y K_{XVI-1} sean O y S, y no más de cuatro de D_{XVI-1} , D_{XVI-2} , J_{XVI-1} , J_{XVI-2} y K_{XVI-1} sean N;

D_{XVI-3} , D_{XVI-4} , J_{XVI-3} , J_{XVI-4} y K_{XVI-2} se seleccionan independientemente del grupo constituido por C, N, O, S y un enlace covalente, con la condición de que no más de uno sea un enlace covalente, no más de uno de D_{XVI-3} , D_{XVI-4} , J_{XVI-3} , J_{XVI-4} y K_{XVI-2} sea O, no más de uno de D_{XVI-3} , D_{XVI-4} , J_{XVI-3} , J_{XVI-4} y K_{XVI-2} sea S, no más de dos de D_{XVI-3} , D_{XVI-4} , J_{XVI-3} , J_{XVI-4} y K_{XVI-2} sean O y S, uno de D_{XVI-3} , D_{XVI-4} , J_{XVI-3} , J_{XVI-4} y K_{XVI-2} debe ser un enlace covalente cuando dos de D_{XVI-3} , D_{XVI-4} , J_{XVI-3} , J_{XVI-4} y K_{XVI-2} sean O y S, y no más de cuatro de D_{XVI-3} , D_{XVI-4} , J_{XVI-3} , J_{XVI-4} y K_{XVI-2} sean N;

R_{XVI-2} se selecciona del grupo constituido por hidruro, arilo, aralquilo, alquilo, alquenilo, alqueniloxialquilo, haloalquilo, haloalquenilo, halocicloalquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, haloalqueniloxialquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, perhaloarilo, perhaloaralquilo, perhaloariloxialquilo, heteroarilo, dicianoalquilo y carboalcoxicianoalquilo, con la condición de que R_{XVI-2} tenga una puntuación en el sistema de Cahn-Ingold-Prelog menor que R_{XVI-1} y $(CHR_{XVI-3})_n-N(A_{XVI})Q_{XVI}$;

R_{XVI-3} se selecciona del grupo constituido por hidruro, hidroxilo, ciano, arilo, aralquilo, acilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alcoxialquilo, heteroarilo, alqueniloxialquilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, haloalqueniloxialquilo, monocianoalquilo, dicianoalquilo, carboxamida, y carboxamidoalquilo, con la condición de que $(CHR_{XVI-3})_n-N(A_{XVI})Q_{XVI}$ tenga una puntuación en el sistema estereoquímico de Cahn-Ingold-Prelog menor que R_{XVI-1} y una puntuación en el sistema estereoquímico de Cahn-Ingold-Prelog mayor que R_{XVI-2} ;

Y_{XVI} se selecciona de un grupo constituido por un enlace covalente sencillo, $(C(R_{XVI-14})_2)_q$, en la que q es un número entero de 1 a 2 y $(CH(R_{XVI-14}))_g-W_{XVI}-(CH(R_{XVI-14}))_p$, en la que g y p son números enteros seleccionados independientemente de 0 y 1;

R_{XVI-14} se selecciona del grupo constituido por hidruro, hidroxilo, ciano, hidroxialquilo, acilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, haloalqueniloxialquilo, mono-carboalcoxialquilo, monocianoalquilo, dicianoalquilo, carboalcoxicianoalquilo, carboalcoxi, carboxamida y carboxamidoalquilo;

Z_{XVI} se selecciona del grupo constituido por un enlace covalente sencillo, $(C(R_{XVI-15})_2)_q$, en la que q es un número entero seleccionado de 1 y 2, y $(CH(R_{XVI-15}))_j-W_{XVI}-(CH(R_{XVI-15}))_k$, en la que j y k son números enteros seleccionados independientemente de 0 y 1;

W_{XVI} se selecciona del grupo constituido por O, C(O), C(S), C(O)N(R_{XVI-14}), C(S)N(R_{XVI-14}), (R_{XVI-14})NC(O), (R_{XVI-14})NC(S), S, S(O), S(O)₂, S(O)₂N(R_{XVI-14}), (R_{XVI-14})NS(O)₂ y N(R_{XVI-14}), con la condición de que R_{XVI-14} sea distinto de ciano;

R_{XVI-15} se selecciona del grupo constituido por hidruro, ciano, hidroxialquilo, acilo, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, haloalquenoalquilo, monocarboalcoxialquilo, monocianoalquilo, dicianoalquilo, carboalcoxianoalquilo, carboalcoxi, carboxamida y carboxamidoalquilo;

R_{XVI-4}, R_{XVI-5}, R_{XVI-6}, R_{XVI-7}, R_{XVI-8}, R_{XVI-9}, R_{XVI-10}, R_{XVI-11}, R_{XVI-12} y R_{XVI-13} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidruro, carboxilo, heteroaralquilo, heteroaralcoxi, cicloalquilamino, acilalquilo, acilalcoxi, aroialcoxi, heterociciloxi, aralquilarilo, aralquilo, aralqueno, aralquino, heterocicilo, perhaloaralquilo, aralquilsulfonilo, aralquilsulfonilalquilo, aralquilsulfino, aralquilsulfonilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalqueno, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilalquilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilalquilo, heteroarilamino, N-heteroarilamino-N-alquilamino, heteroaralquilo, heteroarilaminoalquilo, haloalquilo, alcianoiloxi, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, heteroaralcoxi, cicloalcoxi, cicloalquenoiloxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquenoiloxialquilo, cicloalquilendioxi, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, halocicloalquenoiloxi, halocicloalquenoiloxialquilo, hidroxi, amino, tio, nitró, alquilamino inferior, alquiltio, alquiltioalquilo, arilamino, aralquilamino, ariltio, ariltioalquilo, heteroaralcoxialquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, haloalquilsulfonilalquilo, haloalquilsulfonilalquilo, alquilsulfonamido, alquilaminosulfonilo, amidosulfonilo, monoalquilamidossulfonilo, dialquilamidossulfonilo, monoarilamidossulfonilo, arilsulfonamido, diarilamidossulfonilo, monoalquilmonoarilamidossulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroariltio, heteroarilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, heterociciltio, alcianoilo, alqueno, aroilo, heteroarilo, aralcanoilo, heteroaralcanoilo, haloalcanoilo, alquilo, alqueno, alquino, alquenoiloxi, alquenoiloxialquilo, alquiltendioxi, haloalquiltendioxi, cicloalquilo, cicloalquilalcanoilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquenoilalquilo inferior, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, hidroxialquilo, hidroxialquilo, hidroxiheteroaralquilo, haloalcoxialquilo, arilo, heteroaralquino, ariloxi, aralcoxi, ariloxialquilo, heterocicilo saturado, heterocicilo parcialmente saturado, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxialquilo, arilalqueno, heteroarilalqueno, carboxialquilo, carboalcoxi, alcoxicarboxamido, alquilamidocarbonilamido, arilamidocarbonilamido, carboalcoxialquilo, carboalcoxialqueno, carboaralcoxi, carboxamido, carboxamidoalquilo, ciano, carbohaloalcoxi, fosfeno, fosfenoalquilo, diaralcoxi, fosfeno y diaralcoxi, fosfenoalquilo, con la condición de que cada uno de R_{XVI-4}, R_{XVI-5}, R_{XVI-6}, R_{XVI-7}, R_{XVI-8}, R_{XVI-9}, R_{XVI-10}, R_{XVI-11}, R_{XVI-12} y R_{XVI-13} se seleccionen independientemente para mantener la naturaleza tetravalente del carbono, la naturaleza trivalente del nitrógeno, la naturaleza divalente del azufre y la naturaleza divalente del oxígeno;

R_{XVI-4} y R_{XVI-5}, R_{XVI-5} y R_{XVI-6}, R_{XVI-6} y R_{XVI-7}, R_{XVI-7} y R_{XVI-8}, R_{XVI-9} y R_{XVI-10}, R_{XVI-10} y R_{XVI-11}, R_{XVI-11} y R_{XVI-12} y R_{XVI-12} y R_{XVI-13} se seleccionan independientemente para formar pares espaciadores, tomándose un par espaciador conjuntamente para formar un radical lineal que tiene de 3 a 6 átomos contiguos que conectan los puntos de unión de dichos miembros del par espaciador para formar un anillo seleccionado del grupo constituido por un anillo cicloalqueno que tiene de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo heterocicilo parcialmente saturado que tiene de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros contiguos, y un arilo, con la condición de no más de uno del grupo constituido por los pares espaciadores R_{XVI-4} y R_{XVI-5}, R_{XVI-5} y R_{XVI-6}, R_{XVI-6} y R_{XVI-7}, y R_{XVI-7} y R_{XVI-8} se use a la vez y no más de uno del grupo constituido por los pares espaciadores R_{XVI-9} y R_{XVI-10}, R_{XVI-10} y R_{XVI-11}, R_{XVI-11} y R_{XVI-12} y R_{XVI-12} y R_{XVI-13} pueda usarse a la vez.

R_{XVI-4} y R_{XVI-9}, R_{XVI-4} y R_{XVI-13}, R_{XVI-8} y R_{XVI-9} y R_{XVI-8} y R_{XVI-13} se seleccionan independientemente para formar un par espaciador, tomándose dicho par espaciador conjuntamente para formar un radical lineal, formando dicho radical lineal un anillo seleccionado del grupo constituido por un anillo heterocicilo parcialmente saturado que tiene de 5 a 8 miembros contiguos y un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros contiguos, con la condición de que no más de uno del grupo constituido por los pares espaciadores R_{XVI-4} y R_{XVI-9}, R_{XVI-4} y R_{XVI-13}, R_{XVI-8} y R_{XVI-9} y R_{XVI-8} y R_{XVI-13} se use a la vez.

Los compuestos de Fórmula XVI se describen en el documento WO 00/18724.

En una realización preferida, el inhibidor de CETP se selecciona de los siguientes compuestos de Fórmula XVI:

(2R)-3-[[3-(3-trifluorometoxifenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-isopropilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-ciclopropilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-(2-furil)fenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2,3-diclorofenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-fluorofenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-metilfenoxi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

ES 2 309 294 T3

- (2R)-3-[[3-(2-fluoro-5-bromofenossi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetossi)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(4-cloro-3-etilfenossi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetossi)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetossi)fenossi]fenil]-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etossi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-[3-(pentafluoroetil)fenossi]fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetossi)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(3,5-dimetilfenossi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetossi)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(3-etilfenossi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetossi)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(3-t-butilfenossi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetossi)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(3-metilfenossi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetossi)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(5,6,7,8-tetraidro-2-naftossi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etossi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(fenossi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetossi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-[3-(N,N-dimetilamino)fenossi]fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etossi)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetossi)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometossi)-fenil]metossi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetossi)fenil]metil][3-[[3-(trifluoro-metil)fenil]metossi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetossi)fenil]metil][3-[[3,5-dimetilfenil]-metossi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetossi)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometiltio)-fenil]metossi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetossi)fenil]metil][3-[[3,5-difluorofenil]-metossi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetossi)fenil]metil][3-[ciclohexilmetossi]-fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(2-difluorometossi-4-piridilossi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetossi)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(2-trifluorometil-4-piridilossi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetossi)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(3-difluorometossifenossi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetossi)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[[3-(3-trifluorometiltio)fenossi]fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetossi)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenossi)fenil][[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetossi)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(3-trifluorometossifenossi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(3-isopropilfenossi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(3-ciclopropilfenossi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(3-(2-furil)fenossi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(2,3-diclorofenossi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

ES 2 309 294 T3

(2R)-3-[[3-(4-fluorofenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-metilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

5 (2R)-3-[[3-(2-fluoro-5-bromofenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

10 (2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi]fenil][[3-(pentafluoroetil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(pentafluoroetil)fenoxi]fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

15 (2R)-3-[[3-(3,5-dimetilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-etilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-t-butilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

20 (2R)-3-[[3-(3-metilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(5,6,7,8-tetraidro-2-naftoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

25 (2R)-3-[[3-(fenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(N,N-dimetilamino)fenoxi]fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

30 (2R)-3-[[[3-(pentafluoroetil)Fenil]metil][3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]-metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometil)-fenil]-metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

35 (2R)-3-[[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil][3-[[3,5-dimetilfenil]metoxi]-fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(pentafluoroetil)Fenil]metil][3-[[3-(trifluorometiltio)fenil]-metoxi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

40 (2R)-3-[[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil][3-[[3,5-difluorofenil]metoxi]-fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(pentafluoroetil)fenil]metil][3-[ciclohexilmetoxi]fenil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

45 (2R)-3-[[3-(2-difluorometoxi-4-piridiloxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-trifluorometil-4-piridiloxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-difluorometoxifenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

50 (2R)-3-[[[3-(3-trifluorometiltio)fenoxi]fenil][[3-(pentafluoroetil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenoxi)fenil][[3-(pentafluoroetil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

55 (2R)-3-[[3-{3-trifluorometoxifenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-isopropilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

60 (2R)-3-[[3-(3-ciclopropilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-(2-furil)fenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2,3-diclorofenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

65 (2R)-3-[[3-(4-fluorofenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-metilfenoxi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

ES 2 309 294 T3

(2R)-3-[[3-(2-fluoro-5-bromofenossi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-cloro-3-etilfenossi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

5 (2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetossi)fenossi]fenil][[3-(heptafluoropropil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(pentafluoroetil)fenossi]fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

10 (2R)-3-[[3-(3,5-dimetilfenossi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-etilfenossi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

15 (2R)-3-[[3-(3-t-butilfenossi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-metilfenossi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

20 (2R)-3-[[3-(5,6,7,8-tetraidro-2-naftossi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(fenossi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

25 (2R)-3-[[3-[3-(N,N-dimetilamino)fenossi]fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil][3-[3-(trifluorometossi)fenil]-metossi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

30 (2R)-3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil][3-[3-(trifluorometil)fenil]-metossi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil][3-[3,5-dimetilfenil]metossi]-fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

35 (2R)-3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil][3-[3-(trifluorometiltio)fenil]-metossi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil][3-[3,5-difluorofenil]metossi]-fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

40 (2R)-3-[[[3-(heptafluoropropil)fenil]metil][3-[ciclohexilmetossi]fenil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-difluorometossi-4-piridilossi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

45 (2R)-3-[[3-(2-trifluorometil-4-piridilossi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-difluorometossifenossi)fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

50 (2R)-3-[[[3-(3-trifluorometiltio)fenossi]fenil][[3-(heptafluoropropil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenossi)fenil][[3-(heptafluoropropil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

55 (2R)-3-[[3-(3-trifluorometossifenossi)fenil][[2-trifluoro-5-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-isopropilfenossi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

60 (2R)-3-[[3-(3-ciclopropilfenossi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-(2-furil)fenossi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2,3-diclorofenossi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

65 (2R)-3-[[3-(4-fluorofenossi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-3-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-metilfenossi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

ES 2 309 294 T3

(2R)-3-[[3-(2-fluoro-5-bromofenossi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-cloro-3-etilfenossi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetossi)fenossi]fenil][[2-fluoro-5-(trifluoro-metil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-(pentafluoroetil)fenossi]fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3,5-dimetilfenossi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-etilfenossi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-t-butilfenossi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-metilfenossi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(5,6,7,8-tetraidro-2-naftossi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(fenossi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-[3-{N,N-dimetilamino, fenossi}fenil][[2-fluoro-5-{trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometossi)-fenil]metossi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-3-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometil)-fenil]metossi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil][3-[3,5-dimetilfenil]-metossi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometiltio)-fenil]metossi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3,5-difluorofenil]-metossi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[2-fluoro-5-(trifluorometil)Fenil]metil][3-[ciclohexilmetossi]-fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-difluorometossi-4-piridilossi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(2-trifluorometil-4-piridilossi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-difluorometossifenossi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[[3-(3-trifluorometiltio)fenossi]fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenossi)fenil][[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-trifluorometossifenossi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-isopropilfenossi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-ciclopropilfenossi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

(2R)-3-[[3-(3-(2-furil)fenossi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;

ES 2 309 294 T3

- (2R)-3-[[3-(2,3-diclorofenossi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(4-fluorofenossi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 5 (2R)-3-[[3-(4-metilfenossi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(2-fluoro-5-bromofenossi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 10 (2R)-3-[[3-(4-cloro-3-etilfenossi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetossi)fenossi]fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 15 (2R)-3-[[3-[3-(pentafluoroetil)fenossi]fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(3,5-dimetilfenossi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 20 (2R)-3-[[3-(3-etilfenossi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(3-t-butilfenossi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(3-metilfenossi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]-amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 25 (2R)-3-[[3-(5,6,7,8-tetraidro-2-naftossi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(fenossi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 30 (2R)-3-[[3-[3-(N,N-dimetilamino)fenossi]fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometossi)fenil]metossi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 35 (2R)-3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometil)fenil]metossi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (3R)-3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometil)fenil]metossi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 40 (2R)-3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3,5-dimetilfenil]-metossi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3-(trifluorometiltio)-fenil]metossi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 45 (2R)-3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil][3-[[3,5-difluorofenil]-metossi]fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil][3-[ciclohexilmetossi]-fenil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 50 (2R)-3-[[3-(2-difluorometossi-4-piridilossi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(2-trifluorometil-4-piridilossi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]metilamino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- 55 (2R)-3-[[3-(3-difluorometossifenossi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol;
- (2R)-3-[[3-(3-trifluorometiltio)fenossi]fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol; y
- 60 (2R)-3-[[3-(4-cloro-3-trifluorometilfenossi)fenil][[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol.
- 65

Forma de solubilidad potenciada del fármaco

Como se utiliza en la presente memoria, la forma “de solubilidad potenciada” es una forma que, cuando se disuelve en un entorno acuoso, proporciona una concentración de fármaco mayor que la concentración de equilibrio de la forma de solubilidad no potenciada (por ejemplo cristalina) del fármaco. Un tipo de forma de solubilidad potenciada del CETPI, es una dispersión de CETPI, en un polímero potenciador de la concentración. La composición, características y comportamiento de las citadas dispersiones se describen en la solicitud de patente provisional de EE.UU. de cesión común con la presente n° 60/223.279, presentada el 3 de agosto de 2000, ahora solicitud de patente de EE.UU. 09/918.127, presentada el 30 de julio de 2001, y en la solicitud de patente de EE.UU. 10/066.091, presentada el 1 de febrero de 2002.

Puede incorporarse más de un polímero potenciador de la concentración a las formulaciones de esta invención.

Preferiblemente, al menos una porción mayoritaria del CETPI en la dispersión sólida amorfa es amorfa. Por “amorfa” se indica simplemente que el CETPI está en un estado no cristalino. Como se utiliza en la presente memoria, la expresión “una porción mayoritaria” del CETPI significa que al menos un 60% del CETPI en la dispersión sólida amorfa está en forma amorfa, en lugar de en forma cristalina. Preferiblemente, el CETPI en la dispersión es sustancialmente amorfo. Como se utiliza en la presente memoria, “sustancialmente amorfo” significa que la cantidad de CETPI en la forma cristalina no supera aproximadamente un 25%. Más preferiblemente, el CETPI en la dispersión es “casi completamente amorfo”, lo que significa que la cantidad de CETPI en la forma cristalina no supera aproximadamente un 10%. Las cantidades de CETPI cristalino pueden medirse mediante difracción de rayos X en polvo, análisis de microscopía de barrido electrónico (SEM), calorimetría de barrido diferencial (DSC) o cualquier otra medida cuantitativa estándar.

La dispersión sólida amorfa puede contener de aproximadamente 1 a aproximadamente 80% en peso de CETPI, dependiendo de la dosis del CETPI y de la eficacia del polímero potenciador de la concentración. La potenciación de las concentraciones acuosas del CETPI y la biodisponibilidad relativa son típicamente mejores a bajos niveles de CETPI, típicamente menores que aproximadamente 25 a 40% en peso. Sin embargo, debido al límite práctico del tamaño de la forma de dosificación, a menudo se prefieren niveles de CETPI superiores, y en muchos casos funcionan bien.

El CETPI amorfo puede existir en la dispersión sólida amorfa en forma de una fase pura, en forma de una solución sólida de CETPI distribuida homogéneamente por todo el polímero o en cualquier combinación de estos estados o aquellos que se encuentran intermedios entre ellos. La dispersión es preferiblemente sustancialmente homogénea, de modo que el CETPI amorfo está dispersado tan homogéneamente como sea posible por todo el polímero. Como se utiliza en la presente memoria, “sustancialmente homogénea” significa que la fracción del CETPI que está presente en dominios amorfos relativamente puros en la dispersión sólida es relativamente pequeña, del orden de menos del 20%, y preferiblemente menos del 10% de la cantidad total de CETPI.

Aunque la dispersión puede tener algunos dominios ricos en CETPI, se prefiere que la dispersión misma tenga una única temperatura de transición vítrea (T_g), lo que demuestra que la dispersión es sustancialmente homogénea. Esto está en contraste con una mezcla física simple de las partículas de CETPI amorfo puro y las partículas de polímero amorfo puro, que presenta generalmente dos T_g distintas, siendo una la del CETPI y otra la del polímero. T_g , como se utiliza en la presente memoria, es la temperatura característica en que un material vítreo, tras calentamiento gradual, experimenta un cambio físico relativamente rápido (por ejemplo en 10 a 100 segundos) desde un estado vítreo a un estado gomoso. La T_g de un material amorfo tal como un polímero, fármaco o dispersión puede medirse mediante diversas técnicas, incluyendo mediante un analizador mecánico dinámico (DMA), un dilatómetro, un analizador dieléctrico y por DSC. Los valores exactos medidos con cada técnica pueden variar algo, pero habitualmente se encuentran de 10° a 30°C entre sí. Independientemente de la técnica utilizada, cuando una dispersión amorfa presenta una única T_g , esto indica que la dispersión es sustancialmente homogénea. Las dispersiones de la presente invención que son sustancialmente homogéneas son generalmente más estables físicamente y tienen propiedades potenciadoras de la concentración mejoradas y, a su vez, una biodisponibilidad mejorada, respecto de dispersiones no homogéneas.

Las dispersiones sólidas amorfas que comprenden el CETPI y el polímero potenciador de la concentración proporcionan una concentración potenciada del CETPI disuelto en ensayos de disolución *in vitro*. Se ha determinado que la concentración de fármaco potenciada en los ensayos de disolución *in vitro* en solución del modelo duodenal en ayunas (MFD) o en solución salina tamponada con fosfato (PBS) es un buen indicador del comportamiento y de la biodisponibilidad *in vivo*. Una solución PBS apropiada es una solución acuosa que comprende fosfato de sodio 20 mM (Na_2HPO_4), fosfato de potasio 47 mM (KH_2PO_4), NaCl 87 mM y KCl 0,2 mM, ajustada a pH 6,5 con NaOH. Una solución MFD apropiada es la misma solución PBS en la que hay también presente ácido taurocólico de sodio 7,3 mM y 1-palmitoil-2-oleil-sn-glicero-3-fosfocolina 1,4 mM. En particular, en una dispersión de la presente invención puede ensayarse su disolución añadiéndola a una solución MFD o PBS y agitando para promover la disolución. Generalmente, la cantidad de dispersión añadida a la solución en dicho ensayo es una cantidad que, si todo el fármaco en la dispersión se disolviera, produciría una concentración de CETPI que es al menos de aproximadamente 10 veces, y preferiblemente al menos de 100 veces la solubilidad de equilibrio del CETPI solo en la solución de ensayo. Para demostrar niveles aún mayores de concentración de CETPI disuelto, es deseable la adición de cantidades aún mayores de la dispersión.

En un aspecto, las dispersiones sólidas amorfas de la presente invención proporcionan una concentración máxima de fármaco (CMF) que es al menos aproximadamente 10 veces la concentración de equilibrio de una dispersión control que comprende una cantidad equivalente del CETPI pero exenta del polímero. En otras palabras, si la concentración de equilibrio proporcionada por la dispersión control es de 1 $\mu\text{g/ml}$, una dispersión de la presente invención proporciona una CMF de al menos aproximadamente 10 $\mu\text{g/ml}$. La dispersión control es convencionalmente el CETPI no dispersado (por ejemplo, típicamente, el CETPI cristalino solo en su forma termodinámicamente más estable). Preferiblemente, la CMF del CETPI conseguida con las dispersiones de la presente invención es al menos aproximadamente 1,25 veces respecto de una composición control. A menudo se observan potenciaciones mayores, tales como 10 veces, preferiblemente al menos 50 veces, más preferiblemente al menos aproximadamente 200 veces y aún más preferiblemente al menos aproximadamente 500 veces la concentración de equilibrio de la dispersión control.

Como alternativa, las dispersiones sólidas amorfas de la presente invención proporcionan una CMF que es mayor que la CMF de la dispersión control.

Como alternativa, las dispersiones sólidas amorfas de la presente invención proporcionan en un entorno de uso acuoso un área bajo la curva de concentración frente al tiempo (AUC) para cualquier periodo de 90 minutos entre el momento de introducción en el entorno de uso y aproximadamente 270 minutos después de la introducción en el entorno de uso que es al menos aproximadamente 1,25 veces respecto de una composición control. El AUC puede ser al menos 5 veces, preferiblemente al menos aproximadamente 25 veces, más preferiblemente al menos aproximadamente 100 veces y aún más preferiblemente al menos aproximadamente 250 veces la de una dispersión control como se ha descrito anteriormente. Dichas grandes potenciaciones de los valores de AUC de concentración acuosa frente al tiempo son sorprendentes, dada la solubilidad acuosa extremadamente baja y la hidrofobicidad del CETPI.

Puede realizarse un ensayo típico *in vitro* para evaluar la concentración potenciada de fármaco en solución acuosa (1) añadiendo con agitación una cantidad suficiente de composición control, típicamente el CETPI solo, al medio de ensayo *in vitro*, típicamente una solución MFD o PBS, para conseguir la concentración de equilibrio del fármaco; (2) añadiendo con agitación una cantidad suficiente de dispersión de ensayo (por ejemplo, el CETPI y el polímero) en un medio de ensayo equivalente, de tal modo que, si todo el CETPI se disolviera, la concentración teórica de CETPI superaría la concentración de equilibrio del fármaco por un factor de al menos 10, y preferiblemente por un factor de al menos 100; y (3) comparando la CMF y/o el AUC de la concentración acuosa frente al tiempo medidas en la dispersión de ensayo en el medio de ensayo con la concentración de equilibrio, y/o el AUC de la concentración acuosa frente al tiempo de la dispersión control. Cuando se realiza dicho ensayo de disolución, la cantidad de composición de ensayo o composición control utilizada es una cantidad tal que, si todo el CETPI se disolviera, la concentración de CETPI sería al menos 10 veces, y preferiblemente al menos 100 veces, la de la concentración de equilibrio. Si la concentración del CETPI es mayor que la concentración de equilibrio en PBS o MFD, la dispersión es una forma de solubilidad potenciada del CETPI.

La concentración de CETPI disuelto se mide típicamente en función del tiempo muestreando el medio de ensayo y representando la concentración de CETPI en el medio de ensayo frente al tiempo, de modo que puede determinarse la CMF. La CMF se toma por ser el máximo valor de CETPI disuelto medido durante la duración del ensayo. El AUC de la concentración acuosa del CETPI frente al tiempo se calcula integrando la curva de concentración frente al tiempo durante cualquier periodo de tiempo de 90 minutos entre el momento de introducción de la dispersión en el entorno de uso acuoso (tiempo igual a cero) y 270 minutos después de la introducción en el entorno de uso (tiempo igual a 270 minutos). Típicamente, cuando la dispersión alcanza rápidamente su CMF, en menos de aproximadamente 30 minutos, el intervalo de tiempo utilizado para calcular el AUC es desde el tiempo igual a cero al tiempo igual a 90 minutos. Sin embargo, si el AUC de una dispersión durante cualquier periodo de tiempo de 90 minutos descrito anteriormente satisface los criterios de esta invención, la dispersión formada se considera que es parte de esta invención.

Para evitar grandes partículas de CETPI que darían una determinación errónea, la solución de ensayo se filtra o bien se centrifuga. El "CETPI disuelto" se toma típicamente como el material que pasa a través de un filtro de jeringa de 0,45 μm , o como alternativa, el material que permanece en el sobrenadante después de la centrifugación. La filtración puede realizarse utilizando un filtro de jeringa de poli(difluoruro de vinilideno) de 13 mm por 0,45 μm comercializado por Scientific Resources con el nombre comercial TITAN[®]. La centrifugación se lleva a cabo típicamente en un tubo de microcentrífuga de polipropileno mediante centrifugación a 13.000 G durante 60 segundos. Pueden emplearse otros procedimientos similares de filtración o centrifugación y obtenerse resultados útiles. Por ejemplo, utilizando otros tipos de microfiltros pueden proporcionarse valores algo mayores o menores (± 10 -40%) que los obtenidos con el filtro especificado anteriormente, pero siguen permitiendo la identificación de las dispersiones preferidas. Debe reconocerse que esta definición de "CETPI disuelto" comprende no sólo las moléculas monoméricas de CETPI solvatado, sino también un amplio intervalo de especies tales como ensamblajes polímero/CETPI que tienen dimensiones submicrométricas, tales como agregados de CETPI, agregados de mezclas de polímero y CETPI, micelas, micelas poliméricas, partículas coloidales o nanocristales, complejos polímero/CETPI y otras de dichas especies que contienen CETPI que están presentes en el filtrado o el sobrenadante en el ensayo de disolución especificado.

Otro tipo de forma de solubilidad potenciada del CETPI es el CETPI amorfo, que tiene una mayor solubilidad inicial en un entorno de uso acuoso que el CETPI cristalino. En este caso, el CETPI amorfo no es una dispersión con un polímero. El CETPI amorfo puede prepararse mediante una diversidad de procedimientos conocidos en la técnica, tales como precipitación con un disolvente orgánico. Un procedimiento preferido es el secado por pulverización en una solución de la forma cristalina del CETPI y disolvente orgánico, por ejemplo en acetona.

Polímeros potenciadores de la concentración

Los polímeros potenciadores de la concentración adecuados para uso en las composiciones de la presente invención deben ser inertes, en el sentido de que no reaccionan químicamente con el inhibidor de CETP de manera adversa, son farmacéuticamente aceptables y tienen al menos cierta solubilidad acuosa a pH fisiológicamente relevantes (por ejemplo 1-8). El polímero puede ser neutro o ionizable, y debe tener una solubilidad acuosa de al menos 0,1 mg/ml al menos en una porción del intervalo de pH de 1-8.

El polímero es un “polímero potenciador de la concentración”, lo que significa que satisface al menos una, y más preferiblemente ambas, de las siguientes condiciones. La primera condición es que el polímero potenciador de la concentración, cuando se incorpora a una dispersión con un CETPI, aumenta la CMF del CETPI en el entorno de uso respecto de una composición control constituida por una cantidad equivalente del CETPI pero sin polímero. Es decir, una vez se introduce el polímero en un entorno de uso, el polímero aumenta la concentración acuosa del CETPI respecto de la composición control. Preferiblemente, el polímero aumenta la CMF del CETPI en solución acuosa al menos 1,25 veces. A menudo se observa una potenciación mayor, tal como 10 veces respecto de una composición control, preferiblemente al menos 50 veces, y más preferiblemente al menos 200 veces. Aún más preferiblemente, el polímero aumenta la CMF del CETPI en solución acuosa al menos 500 veces, y lo más preferiblemente al menos 1000 veces. Dichas grandes potenciaciones pueden ser necesarias para que algunos inhibidores de CETP extremadamente insolubles en agua, tales como el fármaco A, consigan niveles eficaces en sangre mediante dosificación oral. La segunda condición es que el polímero potenciador de la concentración aumente el AUC del CETPI en el entorno de uso respecto de una composición control constituida por un CETPI pero sin polímero, como se ha descrito anteriormente. Es decir, en el entorno de uso la composición que comprende el CETPI y el polímero potenciador de la concentración proporciona un área bajo la curva (AUC) de concentración frente al tiempo para cualquier periodo de 90 minutos entre el momento de introducción en el entorno de uso y aproximadamente 270 minutos después de la introducción en el entorno de uso que es al menos 1,25 veces la de la composición control que comprende una cantidad equivalente de CETPI pero sin polímero. El AUC proporcionada por la composición puede ser al menos 5 veces, preferiblemente al menos 25 veces, más preferiblemente al menos 100 veces, y aún más preferiblemente 250 veces la de la composición control.

Los polímeros potenciadores de la concentración adecuados para uso en la presente invención pueden ser celulósicos o no celulósicos. Los polímeros pueden ser neutros o ionizables en solución acuosa. De estos, se prefieren los polímeros celulósicos e ionizables, siendo más preferidos los polímeros celulósicos ionizables.

Una clase preferida de polímeros comprende polímeros que son de naturaleza “anfífila”, lo que significa que el polímero tiene porciones hidrófobas e hidrófilas. La porción hidrófoba puede comprender grupos tales como grupos hidrocarburos alifáticos o aromáticos. La porción hidrófila puede comprender grupos ionizables o no ionizables que son capaces de enlaces de hidrógeno, tales como hidroxilos, ácidos carboxílicos, ésteres, aminas o amidas.

Se prefieren los polímeros anfífilos y/o ionizables porque se cree que dichos polímeros pueden tender a tener interacciones relativamente fuertes con el inhibidor de CETP, y pueden promover la formación de diversos tipos de ensamblajes polímero/fármaco en el entorno de uso como se ha descrito anteriormente. Además, la repulsión de las cargas similares de los grupos ionizados de dichos polímeros puede servir para limitar el tamaño de los ensamblajes polímero/fármaco a la escala nanométrica o submicrométrica. Por ejemplo, aunque sin desear quedar limitado a teoría alguna, dichos ensamblajes fármaco/polímero pueden comprender aglomerados de inhibidor de CETP hidrófobo rodeados del polímero, con las regiones hidrófobas del polímero vueltas hacia dentro hacia el inhibidor de CETP y las regiones hidrófilas del polímero vueltas hacia fuera hacia el entorno acuoso. Como alternativa, dependiendo de la naturaleza química específica del inhibidor de CETP, los grupos funcionales ionizados del polímero pueden asociarse, por ejemplo a través de pares iónicos o enlaces de hidrógeno, con los grupos iónicos o polares del inhibidor de CETP. En el caso de polímeros ionizables, las regiones hidrófilas del polímero incluirían los grupos funcionales ionizados. Dichos ensamblajes polímero/fármaco en solución pueden parecerse mucho a estructuras de tipo micelar poliméricas cargadas. En cualquier caso, independientemente del mecanismo de acción, dichos polímeros anfífilos, particularmente polímeros celulósicos ionizables, se ha demostrado que mejoran la CMF y/o el AUC del inhibidor de CETP en solución acuosa respecto de composiciones control exentas de dichos polímeros (descrito en la solicitud de patente provisional de EE.UU. de cesión común con la presente n° 60/223.279, presentada el 3 de agosto de 2000, que se incorpora a la presente memoria como referencia).

Sorprendentemente, dichos polímeros anfífilos pueden potenciar en gran medida la concentración máxima del inhibidor de CETP obtenida cuando se dosifica inhibidor de CETP a un entorno de uso. Además, dichos polímeros anfífilos interaccionan con el inhibidor de CETP para evitar la precipitación o cristalización del inhibidor de CETP en la solución a pesar de que su concentración es sustancialmente mayor que la concentración de equilibrio. En particular, cuando las composiciones preferidas son dispersiones sólidas amorfas del inhibidor de CETP y el polímero potenciador de la concentración, las composiciones proporcionan una concentración de fármaco potenciada en gran medida, particularmente cuando las dispersiones son sustancialmente homogéneas. La concentración máxima de fármaco puede ser 10 veces, y a menudo más de 50 veces, la concentración de equilibrio del inhibidor de CETP cristalino. Dichas concentraciones potenciadas de inhibidor de CETP conducen a su vez a una biodisponibilidad relativa sustancialmente potenciada para el inhibidor de CETP.

ES 2 309 294 T3

Una clase de polímeros adecuados para uso en la presente invención comprende polímeros no celulósicos neutros. Los polímeros ejemplo incluyen: polímeros y copolímeros vinílicos con sustituyentes hidroxilo, alquilaciloxi o amida cíclica; poli(alcoholes vinílicos) que tienen al menos una porción de sus unidades repetidas en la forma no hidrolizada (acetato de vinilo); copolímeros de poli(alcohol vinílico)-poli(acetato de vinilo); polivinilpirrolidona; copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, también conocidos como poloxámeros y copolímeros de polietileno-poli(alcohol vinílico).

Otra clase de polímeros adecuados para uso en la presente invención comprende polímeros no celulósicos ionizables. Los polímeros ejemplo incluyen: polímeros vinílicos funcionalizados con ácido carboxílico, tales como poli-metacrilatos y poli-acrilatos funcionalizados con ácido carboxílico, tales como la serie EUDRAGITS[®] fabricada por Rohm Tech. Inc., de Malden, Massachusetts; poli-acrilatos y poli-metacrilatos funcionalizados con amina; proteínas; y almidones funcionalizados con ácido carboxílico tales como glicolato de almidón.

Los polímeros no celulósicos que son anfífilos son copolímeros de un monómero relativamente hidrófilo y otro relativamente hidrófobo. Los ejemplos incluyen copolímeros de acrilato y metacrilato y copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno. Las calidades comerciales ejemplo de dichos copolímeros incluyen la serie EUDRAGITS[®], que son copolímeros de metacrilatos y acrilatos, y PLURONICS, suministrada por BASF, que son copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno.

Una clase preferida de polímeros comprende polímeros celulósicos ionizables y neutros con al menos un sustituyente unido por éster y/o éter, en la que el polímero tiene un grado de sustitución de al menos 0,1 para cada sustituyente.

Debe observarse que, en la nomenclatura de polímeros utilizada en la presente memoria, los sustituyentes unidos por éter se indican antes de la "celulosa" como el resto unido al grupo éter; por ejemplo, "ácido etilbenzoico celulosa" tiene sustituyentes ácido etoxibenzoico. Análogamente, los sustituyentes unidos por éster se indican después de la "celulosa" como el carboxilato; por ejemplo "celulosa ftalato" tiene un ácido carboxílico de cada resto ftalato unido por éster al polímero y el otro ácido carboxílico sin reaccionar.

Debe observarse también que el nombre del polímero tal como "celulosa acetato ftalato" (CAP) designa cualquiera de la familia de los polímeros celulósicos que tienen grupos acetato y ftalato unidos a través de enlaces éster a una fracción significativa de los grupos hidroxilo del polímero celulósico. Generalmente, el grado de sustitución de cada grupo sustituyente puede estar en el intervalo de 0,1 a 2,9 con la condición de que se satisfagan los demás criterios del polímero. "Grado de sustitución" designa el número medio de los tres hidroxilos por unidad repetida de sacárido en la cadena de celulosa que se han sustituido. Por ejemplo, si todos los hidroxilos en la cadena de celulosa se han sustituido con ftalato, el grado de sustitución ftalato es de 3. Se incluyen también en cada tipo de familia polimérica los polímeros celulósicos que tienen sustituyentes adicionales añadidos en cantidades relativamente pequeñas que no alteran sustancialmente el comportamiento del polímero.

Los polímeros celulósicos anfífilos comprenden polímeros en los que el polímero celulósico original se ha sustituido en cualquiera o todos de los 3 grupos hidroxilo presentes en cada unidad repetida de sacárido con al menos un sustituyente relativamente hidrófobo. Los sustituyentes hidrófobos pueden ser esencialmente cualquier sustituyente que, si está sustituido a un nivel o grado de sustitución suficientemente alto, puede volver el polímero celulósico esencialmente insoluble en agua. Los ejemplos de sustituyentes hidrófobos incluyen grupos alquilo unidos por éter tales como metilo, etilo, propilo, butilo, etc.; o grupos alquilo unidos por éster tales como acetato, propionato, butirato, etc.; y grupos arilo unidos por éter y/o éster tales como fenilo, benzoato o fenilato. Las regiones hidrófilas del polímero pueden ser o bien aquellas porciones que están relativamente no sustituidas, puesto que los hidroxilos no sustituidos son ellos mismos relativamente hidrófilos, o bien aquellas regiones que están sustituidas con sustituyentes hidrófilos. Los sustituyentes hidrófilos incluyen grupos no ionizables unidos por éter o éster, tales como los sustituyentes hidroxialquilo hidroxietilo, hidroxipropilo y los grupos alquiléter, tales como etoxietoxi o metoxietoxi. Los sustituyentes hidrófilos particularmente preferidos son aquellos que son grupos ionizables unidos por éter o unidos por éster tales como ácidos carboxílicos, ácidos tiocarboxílicos, grupos fenoxi sustituidos, aminas, fosfatos o sulfonatos.

Una clase de polímeros celulósicos comprende polímeros neutros, lo que significa que los polímeros son sustancialmente no ionizables en solución acuosa. Dichos polímeros contienen sustituyentes no ionizables, que pueden estar o bien unidos por éter o unidos por éster. Los sustituyentes no ionizables unidos por éter ejemplo incluyen: grupos alquilo, tales como metilo, etilo, propilo, butilo, etc.; grupos hidroxialquilo, tales como hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, etc.; y grupos arilo, tales como fenilo. Los sustituyentes no ionizables unidos por éster ejemplo incluyen: grupos alquilo, tales como acetato, propionato, butirato, etc.; y grupos arilo, tales como fenilato. Sin embargo, cuando se incluyen grupos arilo, el polímero puede necesitar incluir una cantidad suficiente de un sustituyente hidrófilo de modo que el polímero tenga al menos cierta solubilidad acuosa a un pH fisiológicamente relevante de 1 a 8.

Los polímeros celulósicos no ionizables ejemplo que pueden utilizarse como polímero incluyen: hidroxipropilmetilcelulosa acetato, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa acetato e hidroxietilcelulosa.

Un conjunto preferido de polímeros celulósicos neutros son aquellos que son anfífilos. Los polímeros ejemplo incluyen hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa acetato, en los que las unidades celulósicas repetidas que

tienen números relativamente altos de sustituyentes metilo o acetato respecto de los sustituyentes hidroxilo o hidroxipropilo no sustituidos constituyen regiones hidrófobas respecto de las demás unidades repetidas del polímero.

Una clase preferida de polímeros celulósicos comprende polímeros que son al menos parcialmente ionizables a pH fisiológicamente relevante, e incluyen al menos un sustituyente ionizable que puede estar o bien unido por éter o bien unido por éster. Los sustituyentes ionizables unidos por éter ejemplo incluyen: ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido benzoico, ácido salicílico; ácidos alcoxibenzoicos, tales como ácido etoxibenzoico o ácido propoxibenzoico; los diversos isómeros de ácido alcoxiftálico, tales como ácido etoxiftálico y ácido etoxiisoftálico; los diversos isómeros del ácido alcoxinicotínico tales como ácido etoxinicotínico; y los diversos isómeros del ácido picolínico, tales como ácido etoxipicolínico, etc.; ácidos tiocarboxílicos, tales como ácido tioacético; grupos fenoxi sustituidos, tales como hidroxifenoxi, etc.; aminas, tales como aminoetoxi, dietilaminoetoxi, trimetilaminoetoxi, etc.; fosfatos, tales como etoxifosfato; y sulfonatos, tales como etoxisulfonato. Los sustituyentes ionizables unidos por éster ejemplo incluyen: ácidos carboxílicos, tales como succinato, citrato, ftalato, tereftalato, isoftalato, trimelitato y los diversos isómeros de ácido piridindicarboxílico, etc.; ácidos tiocarboxílicos, tales como tiosuccinato; grupos fenoxi sustituidos tales como ácido aminosalicílico; aminas, tales como aminoácidos naturales o sintéticos, tales como alanina o fenilalanina; fosfatos, tales como acetilfosfato; y sulfonatos, tales como acetilsulfonato. Para que los polímeros sustituidos con aromáticos tengan también la solubilidad acuosa necesaria, es también deseable que estén unidos suficientes grupos hidrófilos, tales como grupos funcionales hidroxipropilo o ácido carboxílico, al polímero para volver al polímero soluble en agua al menos a valores de pH en que cualquier grupo ionizable está ionizado. En algunos casos, el sustituyente aromático mismo puede ser ionizable, tales como los sustituyentes ftalato o trimelitato.

Los polímeros celulósicos ejemplo que están al menos parcialmente ionizados a pH fisiológicamente relevantes incluyen: hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, hidroxipropilmetilcelulosa succinato, hidroxipropilcelulosa acetato succinato, hidroxietilmetilcelulosa succinato, hidroxietilcelulosa acetato succinato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, hidroxietilmetilcelulosa acetato succinato, hidroxietilmetilcelulosa acetato ftalato, carboxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, celulosa acetato ftalato, metilcelulosa acetato ftalato, etilcelulosa acetato ftalato, hidroxipropilcelulosa acetato ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa acetato ftalato, hidroxipropilcelulosa acetato ftalato succinato, hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa succinato ftalato, celulosa propionato ftalato, hidroxipropilcelulosa butirato ftalato, celulosa acetato trimelitato, metilcelulosa acetato trimelitato, etilcelulosa acetato trimelitato, hidroxipropilcelulosa acetato trimelitato, hidroxipropilmetilcelulosa acetato trimelitato, hidroxipropilcelulosa acetato trimelitato succinato, celulosa propionato trimelitato, celulosa butirato trimelitato, celulosa acetato tereftalato, celulosa acetato isoftalato, celulosa acetato piridindicarboxilato, ácido salicílico celulosa acetato, hidroxipropil ácido salicílico celulosa acetato, ácido etilbenzoico celulosa acetato, hidroxipropil ácido etilbenzoico celulosa acetato, etil ácido ftálico celulosa acetato, etil ácido nicotínico celulosa acetato y etil ácido picolínico celulosa acetato.

Los polímeros celulósicos ionizables ejemplo que satisfacen la definición de anfífilo, con regiones hidrófilas e hidrófobas, incluyen polímeros tales como celulosa acetato ftalato y celulosa acetato trimelitato, en que las unidades celulósicas repetidas que tienen uno o más sustituyentes acetato son hidrófobas respecto de aquellas que no tienen sustituyentes acetato o que tienen uno o más sustituyentes ftalato o trimelitato ionizados.

Un subconjunto particularmente deseable de polímeros celulósicos ionizables son aquellos que poseen tanto un sustituyente aromático con grupo funcional ácido carboxílico como un sustituyente alquilato, y son por tanto anfífilos. Los polímeros ejemplo incluyen celulosa acetato ftalato, metilcelulosa acetato ftalato, etilcelulosa acetato ftalato, hidroxipropilcelulosa acetato ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa acetato ftalato, hidroxipropilcelulosa acetato ftalato succinato, celulosa propionato ftalato, hidroxipropilcelulosa butirato ftalato, celulosa acetato trimelitato, metilcelulosa acetato trimelitato, etilcelulosa acetato trimelitato, hidroxipropilcelulosa acetato trimelitato, hidroxipropilmetilcelulosa acetato trimelitato, hidroxipropilcelulosa acetato trimelitato succinato, celulosa propionato trimelitato, celulosa butirato trimelitato, celulosa acetato tereftalato, celulosa acetato isoftalato, celulosa acetato piridindicarboxilato, ácido salicílico celulosa acetato, hidroxipropil ácido salicílico celulosa acetato, ácido etilbenzoico celulosa acetato, hidroxipropil ácido etilbenzoico celulosa acetato, etil ácido ftálico celulosa acetato, etil ácido nicotínico celulosa acetato y etil ácido picolínico celulosa acetato.

Otro subconjunto particularmente deseable de polímeros celulósicos ionizables anfífilos son aquellos que poseen un sustituyente carboxilato no aromático. Los polímeros ejemplo incluyen hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, hidroxipropilmetilcelulosa succinato, hidroxipropilcelulosa acetato succinato, hidroxietilmetilcelulosa acetato succinato, hidroxietilmetilcelulosa succinato, hidroxietilcelulosa acetato succinato y carboximetiletilcelulosa.

Aunque, como se ha enumerado anteriormente, pueden utilizarse un amplio intervalo de polímeros para formar dispersiones de inhibidores de CETP, los inventores han encontrado que polímeros relativamente hidrófobos han mostrado el mejor comportamiento como demuestran los altos valores de CMF y AUC. En particular, los polímeros celulósicos que son insolubles en agua en su estado no ionizado pero solubles en agua en su estado ionizado se comportan particularmente bien. Un subconjunto particular de dichos polímeros son los denominados polímeros “entéricos”, que incluyen por ejemplo ciertas calidades de hidroxipropilmetilcelulosa ftalato y celulosa acetato trimelitato. Las dispersiones formadas con dichos polímeros muestran generalmente potenciaciones muy grandes, del orden de 50 veces a más de 1000 veces, de la concentración máxima de fármaco conseguida en ensayos de disolución respecto a la de un control de fármaco cristalino. Además, las calidades no entéricas de dichos polímeros, así como de polímeros celulósicos

sicos estrechamente relacionados, se espera que se comporten bien debido a las similitudes en las propiedades físicas con la clase de inhibidor de CETP.

Por tanto, son polímeros especialmente preferidos hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato (HPMCAS), hidroxipropilmetilcelulosa ftalato (HPMCP), celulosa acetato ftalato (CAP), celulosa acetato trimelitato (CAT), metilcelulosa acetato ftalato, hidroxipropilcelulosa acetato ftalato, celulosa acetato tereftalato, celulosa acetato isoftalato y carboximetilcelulosa. Los polímeros celulósicos ionizables más preferidos son hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, celulosa acetato ftalato, celulosa acetato trimelitato y carboximetilcelulosa.

Un polímero particularmente eficaz para formar dispersiones de la presente invención es la carboximetilcelulosa (CMEC). Las dispersiones preparadas con inhibidor de CETP y CMEC tienen típicamente altas temperaturas de transición vítrea a altas humedades relativas debido a la alta temperatura de transición vítrea de la CMEC. Como se discute a continuación, dichas altas T_g dan como resultado dispersiones sólidas amorfas con excelente estabilidad física. Además, debido a que todos los sustituyentes en la CMEC están unidos a la cadena principal de celulosa a través de enlaces éter, la CMEC tiene una excelente estabilidad química. Adicionalmente, las calidades comerciales de la CMEC, tales como la proporcionada por Freund Industrial Company Limited (Tokio, Japón), son anfífilas, conduciendo a altos grados de potenciación de la concentración. Finalmente, los inhibidores de CETP tienen a menudo una alta solubilidad en CMEC, permitiendo la formación de dispersiones físicamente estables con altas cargas de fármaco.

Un CEP particularmente eficaz para uso con el CETPI es la HPMCAS.

Aunque se han discutido polímeros específicos como adecuados para uso en las composiciones de la presente invención, pueden ser adecuadas también mezclas de dichos polímeros. Por tanto, el término "polímero" se pretende que incluya mezclas de polímeros además de una sola especie de polímero.

Para obtener el mejor comportamiento, particularmente tras almacenamiento durante largos periodos antes del uso, se prefiere que el inhibidor de CETP permanezca, en la medida de lo posible, en estado amorfo. Esto se consigue preferiblemente cuando la temperatura de transición vítrea T_g del material CETPI amorfo es sustancialmente mayor que la temperatura de almacenamiento de la composición. En particular, es preferible que la T_g del estado amorfo del CETPI sea al menos de 40°C, y preferiblemente al menos de 60°C. Sin embargo, éste no es siempre el caso. Por ejemplo, la T_g del fármaco A amorfo es de 30°C. Para aquellos aspectos de la invención en los que la composición es una dispersión sólida sustancialmente amorfa de un CETPI en el polímero potenciador de la concentración, se prefiere que el polímero potenciador de la concentración tenga una T_g de al menos 40°C, preferiblemente al menos 70°C y más preferiblemente mayor que 100°C. Los polímeros de alta T_g ejemplo incluyen HPMCAS, HPMCP, CAP, CAT, CMEC y otros compuestos celulósicos que tienen sustituyentes alquilato o aromáticos o tanto sustituyentes alquilato como aromáticos.

Además, los polímeros preferidos enumerados anteriormente, es decir los polímeros celulósicos anfífilos, tienden a tener mejores propiedades potenciadoras de la concentración respecto de otros polímeros de la presente invención. Generalmente, aquellos polímeros potenciadores de la concentración que tienen sustituyentes ionizables tienen a comportarse mejor. Los ensayos *in vitro* de composiciones con dichos polímeros tienden a tener valores mayores de CMF y AUC que las composiciones con otros polímeros de la invención.

Preparación de dispersiones

Las dispersiones de un CETPI y un polímero potenciador de la concentración pueden prepararse según cualquier proceso conocido que de como resultado que al menos una porción mayoritaria (al menos un 60%) del inhibidor de CETP esté en estado amorfo. Los procesos mecánicos ejemplo incluyen molienda y extrusión; los procesos en estado fundido incluyen procesos de fusión a alta temperatura, fusión modificada por disolvente y procesos de coalescencia en estado fundido; y los procesos con disolvente incluyen precipitación con no disolvente, recubrimiento por pulverización y secado por pulverización. Véanse, por ejemplo la patente de EE.UU. n° 5.456.923, la patente de EE.UU. n° 5.939.099 y la patente de EE.UU. n° 4.801.460, que describen la formación de dispersiones mediante procesos de extrusión; la patente de EE.UU. n° 5.340.591 y la patente de EE.UU. n° 4.673.564, que describen la formación de dispersiones mediante procesos de molienda; y la patente de EE.UU. n° 5.684.040, la patente de EE.UU. n° 4.894.235 y la patente de EE.UU. n° 5.707.646, que describen la formación de dispersiones mediante procesos en estado fundido/de coalescencia. Aunque las dispersiones de la presente invención pueden prepararse mediante cualquiera de estos procesos, las dispersiones tienen generalmente su biodisponibilidad y estabilidad máximas cuando el inhibidor de CETP se dispersa en el polímero de tal modo que es sustancialmente amorfo y está distribuido sustancialmente de forma homogénea por todo el polímero.

En general, a medida que aumenta el grado de homogeneidad de la dispersión, aumenta igualmente la potenciación de la concentración acuosa y la biodisponibilidad relativa del inhibidor de CETP. Dada la solubilidad acuosa y biodisponibilidad extremadamente bajas de los CETPI en general es altamente preferido que las dispersiones sean tan homogéneas como sea posible para conseguir niveles terapéuticamente eficaces de inhibidor de CETP. Por tanto, las más preferidas son dispersiones con una sola temperatura de transición vítrea, lo que indica un alto grado de homogeneidad.

En una realización, la dispersión sólida amorfa de inhibidor de CETP y polímero potenciador de la concentración puede formarse mediante un proceso de coalescencia en estado fundido o extrusión. Dichos procesos se prefieren cuando el inhibidor de CETP tiene un punto de fusión relativamente bajo, típicamente menor que aproximadamente 200°C y preferiblemente menor que aproximadamente 150°C. En dichos procesos, solidifica rápidamente una mezcla fundida que comprende el inhibidor de CETP y el polímero potenciador de la concentración para formar una dispersión sólida amorfa. Por “solidificar rápidamente” se indica solidificar antes de que las fases se separen, para formar una dispersión sólida amorfa. Por “mezcla fundida” se indica que la mezcla que comprende el inhibidor de CETP y el polímero potenciador de la concentración está aproximadamente a 10°C o más por encima del punto de fusión del excipiente de menor punto de fusión de la composición. El inhibidor de CETP puede existir en la mezcla fundida en forma de una fase pura, en forma de una solución de inhibidor de CETP distribuido homogéneamente por toda la mezcla fundida, o cualquier combinación de esos estados o aquellos estados que se encuentran intermedios entre ellos. La mezcla fundida es preferiblemente sustancialmente homogénea, de modo que el inhibidor de CETP está dispersado tan homogéneamente como sea posible por toda la mezcla fundida.

Como se ha indicado anteriormente, la temperatura de la mezcla fundida debe ser aproximadamente 10°C o más mayor que el punto de fusión del excipiente de menor punto de fusión de la composición. Generalmente, la temperatura de procesamiento puede variar desde 50°C hasta aproximadamente 200°C o más, dependiendo del punto de fusión del inhibidor de CETP y del polímero, que es una función de la calidad de polímero seleccionada. Sin embargo, la temperatura de procesamiento no debe ser tan alta como para que aparezca degradación del fármaco o el polímero. En algunos casos, la mezcla fundida debe formarse en atmósfera inerte para evitar la degradación del fármaco y/o el polímero a la temperatura de procesamiento.

La mezcla fundida comprende también un excipiente que reducirá la temperatura de fusión de la composición (del fármaco y/o del polímero), permitiendo el procesamiento a una temperatura menor. Estos excipientes pueden comprender hasta un 30% en peso de la mezcla fundida. Por ejemplo, puede añadirse un plastificante a la composición para reducir la temperatura de fusión del polímero. Los ejemplos de plastificantes incluyen agua, citrato de trietilo, triacetina y sebacato de dibutilo. Pueden añadirse también agentes de hinchamiento para el polímero, tales como acetona, metanol y acetato de etilo en bajas cantidades para reducir el punto de fusión de la composición. Los ejemplos de otros excipientes que pueden añadirse a la composición para reducir la temperatura de procesamiento incluyen polímeros u oligómeros de bajo peso molecular, tales como polietilenglicol, polivinilpirrolidona y poloxámeros; grasas y aceites, incluyendo mono-, di- y triglicéridos; ceras naturales y sintéticas, tales como cera de carnauba, cera de abeja, cera microcristalina, cera de ricino y cera de parafina; alcoholes de cadena larga, tales como alcohol cetílico y alcohol estearílico; y ácidos grasos de cadena larga, tales como ácido esteárico. Cuando el excipiente añadido es volátil, puede eliminarse de la dispersión sólida amorfa después de la solidificación.

Puede utilizarse virtualmente cualquier proceso para formar la mezcla fundida. Un procedimiento implica fundir el polímero potenciador de la concentración en un recipiente y después añadir el inhibidor de CETP al polímero fundido. Otro procedimiento implica fundir el inhibidor de CETP en un recipiente y después añadir el polímero potenciador de la concentración. En aún otro procedimiento, la mezcla sólida de inhibidor de CETP y polímero potenciador de la concentración puede añadirse a un recipiente y calentarse la mezcla formando la mezcla fundida.

Una vez se forma la mezcla fundida, puede mezclarse para asegurar que el inhibidor de CETP se distribuye homogéneamente por toda la mezcla fundida. Dicho mezclado puede realizarse utilizando medios mecánicos tales como mezcladores suspendidos, mezcladores accionados magnéticamente y barras agitadoras, mezcladores planetarios y homogeneizadores. Opcionalmente, cuando la mezcla fundida se forma en un recipiente, los contenidos del recipiente pueden bombearse fuera del recipiente a través de un mezclador en línea o estático y después devolverse al recipiente. El grado de cizalladura utilizado para mezclar la mezcla fundida debe ser suficientemente alto para asegurar la distribución uniforme del fármaco en la mezcla fundida. La mezcla fundida puede mezclarse desde unos pocos minutos a varias horas, dependiendo el tiempo de mezclado de la viscosidad de la mezcla, de la solubilidad del fármaco y de cualquier excipiente opcional en el polímero potenciador de la concentración.

Un procedimiento alternativo de preparación de la mezcla fundida es utilizar dos recipientes, fundir el inhibidor de CETP en el primer recipiente y el polímero potenciador de la concentración en el segundo recipiente. Las dos fusiones se bombean después a través de un mezclador estático o extrusor en línea produciendo la mezcla fundida, que solidifica rápidamente.

Como alternativa, la mezcla fundida puede generarse utilizando un extrusor, tal como un extrusor de un husillo o de doble husillo, ambos bien conocidos en la técnica. En dichos dispositivos, se alimenta una alimentación sólida de la composición al extrusor, después de lo cual la combinación de calor y fuerzas de cizalladura produce una mezcla fundida mezclada uniformemente, que puede solidificar después rápidamente formando la dispersión sólida amorfa. La alimentación sólida puede prepararse utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica para la obtención de mezclas sólidas con alta uniformidad de contenido. Como alternativa, el extrusor puede dotarse con dos alimentadores, permitiendo alimentar el inhibidor de CETP al extrusor a través de un alimentador y el polímero a través del otro. Pueden incluirse en la alimentación sólida otros excipientes para reducir la temperatura de procesamiento como se han descrito anteriormente, o en el caso de excipientes líquidos tales como agua, pueden inyectarse en el extrusor utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica.

El extrusor debe diseñarse de modo que produzca una mezcla fundida con el fármaco distribuido uniformemente por toda la composición. Deben calentarse diversas zonas en el extrusor a temperaturas apropiadas para obtener la temperatura de extrusión deseada, así como el grado deseado de mezclado o cizalladura, utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica.

Cuando el fármaco tiene una alta solubilidad en el polímero potenciador de la concentración, se requerirá una cantidad menor de energía mecánica para formar la dispersión. En dichos casos, la temperatura de procesamiento puede ser menor que la temperatura de fusión del inhibidor de CETP no dispersado, pero mayor que el punto de fusión del polímero, puesto que el inhibidor de CETP se disolverá en el polímero fundido.

Cuando el inhibidor de CETP tiene una baja solubilidad en el polímero, puede ser necesaria una mayor cantidad de energía mecánica para formar la dispersión. En este caso, la temperatura de procesamiento puede tener que ser superior al punto de fusión del inhibidor de CETP y del polímero. Puede ser también necesaria una alta cantidad de energía mecánica para mezclar el inhibidor de CETP con el polímero para formar una dispersión. Típicamente, se elige la menor temperatura de procesamiento y un diseño de extrusor que confiera la menor cantidad de energía mecánica (por ejemplo de cizalladura) que produzca una dispersión satisfactoria (sustancialmente amorfa y sustancialmente homogénea) para minimizar la exposición del inhibidor de CETP a condiciones extremas.

Una vez se ha formado la mezcla fundida de inhibidor de CETP y polímero potenciador de la concentración, la mezcla debe solidificar rápidamente formando la dispersión sólida amorfa. Por "solidificar rápidamente" se indica que la mezcla fundida se solidifica suficientemente rápido para que no aparezca una separación sustancial de fases del fármaco y el polímero. Típicamente, esto significa que la mezcla debe solidificar en menos de aproximadamente 10 minutos, preferiblemente en menos de aproximadamente 5 minutos, y más preferiblemente en menos de aproximadamente 1 minuto. Si la mezcla no solidifica rápidamente, puede aparecer separación de fases, dando como resultado la formación de fases ricas en fármaco y ricas en polímero. Con el tiempo, el fármaco en las fases ricas en inhibidor de CETP puede cristalizar. Dichas composiciones son por tanto no sustancialmente amorfas ni sustancialmente homogéneas, y tienden a no comportarse tan bien como aquellas composiciones que solidifican rápidamente y son sustancialmente amorfas y sustancialmente homogéneas.

Otro procedimiento para formar dispersiones sustancialmente amorfas y sustancialmente homogéneas es mediante "procesamiento con disolvente", que consiste en la disolución del CETPI y uno o más polímeros en un disolvente común. "Común" significa aquí que el disolvente, que puede ser una mezcla de compuestos, disolverá simultáneamente el fármaco y el polímero o polímeros. Después de disolver tanto el inhibidor de CETP como el polímero, el disolvente se elimina rápidamente mediante evaporación o mediante mezclado con un no disolvente. Los procesos ejemplo son secado por pulverización, recubrimiento por pulverización (recubrimiento en cubeta, recubrimiento en lecho fluidizado, etc.), y precipitación mediante mezclado rápido de la solución de polímero y fármaco con CO₂, agua o algún otro no disolvente. Preferiblemente, la eliminación del disolvente da como resultado la formación de una dispersión sólida que es sustancialmente homogénea. Como se ha descrito anteriormente, en dichas dispersiones sustancialmente homogéneas, el inhibidor de CETP está dispersado tan homogéneamente como sea posible por todo el polímero, y puede considerarse como una solución sólida de inhibidor de CETP dispersado en el polímero o polímeros. Cuando la dispersión resultante constituye una solución sólida de inhibidor de CETP en el polímero, la dispersión puede ser termodinámicamente estable, lo que significa que la concentración de inhibidor de CETP en el polímero es su valor de equilibrio o menor, o puede considerarse que es una solución sólida supersaturada en la que la concentración de inhibidor de CETP en el polímero o polímeros de dispersión está por encima de su valor de equilibrio.

El disolvente puede eliminarse mediante el proceso de secado por pulverización. La expresión secado por pulverización se utiliza convencional y ampliamente para designar procesos que implican la ruptura de mezclas líquidas en pequeñas gotas (atomización) y la rápida eliminación del disolvente de la mezcla en un envase (dispositivo de secado por pulverización) en el que hay una potente fuerza impulsora para la evaporación del disolvente de las gotas. La potente fuerza impulsora para la evaporación de disolvente se proporciona generalmente manteniendo la presión parcial del disolvente en el dispositivo de secado por pulverización bastante por debajo de la presión de vapor del disolvente a la temperatura de las gotas que están secándose. Esto se consigue (1) manteniendo la presión en el dispositivo de secado por pulverización a vacío parcial (por ejemplo 1 kPa a 51 kPa); o (2) mezclando las gotas líquidas con un gas de secado caliente; o (3) tanto (1) como (2). Además, puede proporcionarse al menos una porción del calor necesario para la evaporación del disolvente calentando la solución de pulverización.

Los disolventes adecuados para secado por pulverización pueden ser cualquier compuesto orgánico en el que el fármaco y el polímero sean mutuamente solubles. Preferiblemente, el disolvente es también volátil, con un punto de ebullición de 150°C o menor. Además, el disolvente debe tener una toxicidad relativamente baja y eliminarse de la dispersión a un nivel que sea aceptable según las directrices de los Comités Internacionales de Armonización (ICH). La eliminación de disolvente a este nivel puede requerir una etapa de procesamiento posterior tal como secado en bandeja posterior al proceso de secado por pulverización o recubrimiento por pulverización. Los disolventes preferidos incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y butanol; cetonas, tales como acetona, metilacetona y metilisobutilcetona; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de propilo; y diversos otros disolventes, tales como acetonitrilo, cloruro de metileno, tolueno y 1,1,1-tricloroetano. Pueden utilizarse también disolventes de menor volatilidad tales como dimetilacetamida o dimetilsulfóxido. Pueden utilizarse también mezclas de disolventes tales como metanol al 50% y acetona al 50%, así como mezclas con agua, con la condición de que el polímero y el

CETPI sean suficientemente solubles para hacer practicable el proceso de secado por pulverización. Generalmente, debido a la naturaleza hidrófoba del CETPI, se prefieren disolventes no acuosos, lo que significa que el disolvente comprende menos de aproximadamente un 10% de agua, y preferiblemente menos de aproximadamente un 1% de agua.

Generalmente, la temperatura y el caudal del gas de secado se eligen de modo que las gotas de solución de polímero/fármaco estén suficientemente secas en el momento en el que alcanzan la pared del dispositivo para ser esencialmente sólidas, y para que formen un polvo fino y no se peguen a la pared del dispositivo. El periodo de tiempo real para conseguir este nivel de sequedad depende del tamaño de las gotas. Los tamaños de gota están generalmente en el intervalo de 1 μm a 500 μm de diámetro, siendo más típico de 5 μm a 100 μm . La alta relación superficie a volumen de las gotas y la gran fuerza impulsora para la evaporación del disolvente conducen a tiempos de secado reales de unos pocos segundos o menos, y más típicamente menores que 0,1 s. Este rápido secado es a menudo crítico para que las partículas mantengan una dispersión uniforme homogénea en lugar de separarse en fases ricas en fármaco y ricas en polímero. Como anteriormente, para conseguir grandes potenciaciones de la concentración y la biodisponibilidad, a menudo es necesario obtener una dispersión tan homogénea como sea posible. Los tiempos de solidificación deben ser menores que 100 segundos, preferiblemente menores que unos pocos segundos, y más preferiblemente menores que 1 segundo. En general, para conseguir esta rápida solidificación de la solución de inhibidor de CETP/polímero se prefiere que el tamaño de las gotas formadas durante el proceso de secado por pulverización sea menor que aproximadamente 100 μm de diámetro. Las partículas sólidas resultantes así formadas son generalmente de un diámetro menor que aproximadamente 100 μm .

Después de la solidificación, el polvo sólido permanece típicamente en la cámara de secado por pulverización durante aproximadamente 5 a 60 segundos, evaporándose adicionalmente disolvente del polvo sólido. El contenido final de disolvente de la dispersión sólida a medida que sale del secador debe ser bajo, puesto que esto reduce la movilidad de las moléculas de inhibidor de CETP en la dispersión, mejorando así su estabilidad. Generalmente, el contenido de disolvente de la dispersión cuando deja la cámara de secado por pulverización debe ser menor que el 10% en peso, y preferiblemente menor que el 2% en peso. En algunos casos, puede ser preferible pulverizar un disolvente o una solución de un polímero u otro excipiente en la cámara de secado por pulverización para formar gránulos, siempre que la dispersión no se vea afectada adversamente.

Los procesos de secado por pulverización y el equipo de secado por pulverización se describen en general en Perry "Chemical Engineers' Handbook", 6ª edición (R.H. Perry, D.W. Green, J.O. Maloney, eds), McGraw-Hill Book Co. 1984, páginas 20-54 a 20-57. Se revisan más detalles sobre procesos y equipos de secado por pulverización en Marshall, "Atomization and Spray-Drying", 50 *Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2* (1954).

Para el CETPI, el secado por pulverización es un procedimiento preferido para formar una dispersión en un CEP. Para los CETPI, un CEP preferido es la HPMCAS, y un disolvente preferido para secado por pulverización es la acetona.

La cantidad de polímero potenciador de la concentración respecto de la cantidad de inhibidor de CETP presente en las dispersiones de la presente invención depende del inhibidor de CETP y del polímero, y puede variar ampliamente desde una relación en peso de inhibidor de CETP a polímero de 0,01 a aproximadamente 4 (por ejemplo 1% en peso de inhibidor de CETP a 80% en peso de inhibidor de CETP). Sin embargo, en la mayoría de los casos, se prefiere que la relación de inhibidor de CETP a polímero sea mayor que aproximadamente 0,05 (4,8% en peso de inhibidor de CETP) y menor que aproximadamente 2,5 (71% en peso de inhibidor de CETP). A menudo, la potenciación de la concentración de inhibidor de CETP o de la biodisponibilidad relativa que se observa aumenta a medida que la relación de inhibidor de CETP a polímero se reduce de un valor de aproximadamente 1 (50% en peso de inhibidor de CETP) a un valor de aproximadamente 0,11 (10% en peso de inhibidor de CETP). En algunos casos, se ha encontrado que las dispersiones con una relación de inhibidor de CETP a polímero de aproximadamente 0,33 (25% en peso de inhibidor de CETP) tienen una biodisponibilidad mayor cuando se dosifican por vía oral que dispersiones con una relación de inhibidor de CETP a polímero de 0,11 (10% en peso de inhibidor de CETP). La relación de inhibidor de CETP:polímero que proporciona resultados óptimos varía de inhibidor de CETP en inhibidor de CETP, y se determina preferiblemente en ensayos de disolución *in vitro* y/o ensayos de biodisponibilidad *in vivo*.

Para los CETPI, se prefiere que la relación de CETPI a polímero sea mayor que aproximadamente 0,05 (4,8% en peso de CETPI) y menor que aproximadamente 2,5 (71% en peso de CETPI).

Además, la cantidad de polímero potenciador de la concentración que puede utilizarse en una forma de dosificación está a menudo limitada por los requisitos de masa total de la forma de dosificación. Por ejemplo, cuando se desea la administración oral a un ser humano, a bajas relaciones de inhibidor de CETP a polímero, la masa total de fármaco y polímero puede ser inaceptablemente grande para la liberación de la dosis deseada en un solo comprimido o cápsula. Por tanto, a menudo es necesario utilizar relaciones de inhibidor de CETP a polímero que son menores que las óptimas en formas de dosificación específicas para proporcionar una dosis inhibidora de CETP suficiente en una forma de dosificación que sea suficientemente pequeña para liberarse fácilmente en un entorno de uso.

Medios de evitar la precipitación

Los “medios para evitar la precipitación” opcionales designan cualquier material que se añade al CETPI que retarda la precipitación del CETPI en un entorno de uso después de que el CETPI haya supersaturado ese entorno respecto de una solución en equilibrio del CETPI cristalino.

Los polímeros potenciadores de la concentración (CEP) de las dispersiones descritas anteriormente pueden servir para dos fines. En primer lugar, en una dispersión con CETPI, proporcionan una forma de CETPI que puede supersaturar un entorno de uso. En segundo lugar, inhiben la precipitación del CETPI una vez el CETPI ha supersaturado el entorno de uso. En otras palabras, los polímeros potenciadores de la concentración descritos y enumerados con detalle anteriormente pueden servir también como polímeros inhibidores de la precipitación, una vez la dispersión de CETPI/polímero supersatura el entorno de uso con CETPI.

Estos mismos polímeros inhibidores de la precipitación pueden mezclarse físicamente con una forma de solubilidad potenciada del CETPI. Esta forma de solubilidad potenciada puede ser una dispersión del CETPI en un polímero potenciador de la concentración o material de bajo peso molecular ($PM < 2000$ Da), que puede mezclarse después con un polímero inhibidor de la precipitación. La forma de solubilidad potenciada puede ser CETPI amorfo sustancialmente puro, que puede mezclarse con un polímero potenciador de la concentración. La forma de solubilidad potenciada puede comprender nanopartículas, concretamente partículas de fármaco sólido de diámetro menor que aproximadamente 900 nm, opcionalmente estabilizadas con pequeñas cantidades de tensioactivos o polímeros, como se describe en la patente de EE.UU. 5.145.684 (incorporada a la presente memoria como referencia). La forma de solubilidad potenciada puede comprender adsorbato del fármaco en un polímero reticulado, como se describe en la patente de EE.UU. 5.225.192 (incorporada a la presente memoria como referencia). Las nanopartículas o adsorbato de estas descripciones se mezclan físicamente con un PIP. La forma de solubilidad potenciada a mezclar con un PIP puede comprender también formas del tipo descrito en la solicitud de patente provisional de EE.UU. de cesión común y en tramitación con la presente 60/300.314, presentada el 22 de junio de 2001. La forma de solubilidad potenciada puede comprender también formas cristalinas de alta energía mezcladas con el polímero inhibidor de la concentración, como se describen con más detalle en la solicitud de patente de cesión común con la presente número de serie 09/742.785, presentada el 20 de diciembre de 2000.

Los polímeros inhibidores de la precipitación preferidos de esta invención son los mismos que los polímeros potenciadores de la concentración preferidos de esta invención.

Puede incorporarse más de un polímero inhibidor de la precipitación a las formulaciones de esta invención.

*Medios de liberación controlada**Comprimidos de matriz*

Las composiciones de esta invención se administran en una forma de dosificación de liberación controlada. En una de dichas formas de dosificación, la composición de inhibidor de CETP y polímero se incorpora a un dispositivo de matriz polimérica erosionable. Por matriz erosionable se indica erosionable con agua o hinchable con agua o soluble en agua, en el sentido de ser erosionable o hinchable o soluble en agua pura o de requerir la presencia de un ácido o base para ionizar la matriz polimérica suficientemente para causar erosión o disolución. Cuando se pone en contacto con el entorno de uso acuoso, la matriz polimérica erosionable embebe agua y forma un gel hinchado con agua o “matriz” que atrapa la forma de solubilidad potenciada, tal como una dispersión sólida amorfa de inhibidor de CETP y polímero. La matriz hinchada con agua se erosiona, se hincha, se disgrega o se disuelve gradualmente en el entorno de uso, controlando así la liberación de la dispersión al entorno de uso. Se describen ejemplos de dichas formas de dosificación con más detalle en la solicitud de patente de EE.UU. n° de serie 09/495.059, presentada el 31 de enero de 2000, que reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente provisional n° de serie 60/119.400, presentada el 10 de febrero de 1999.

La matriz polimérica erosionable en la que se incorpora la forma de solubilidad potenciada, tal como una dispersión sólida, puede describirse generalmente como un conjunto de excipientes que se mezclan con la dispersión después de su formación, que cuando se pone en contacto con el entorno de uso acuoso embebe agua y forma un gel hinchado por agua o “matriz” que atrapa la dispersión. La liberación de fármaco puede aparecer mediante una diversidad de mecanismos: la matriz puede disgregarse o disolverse desde alrededor de las partículas o gránulos de dispersión; o el fármaco puede disolverse en la solución acuosa embebida y difundirse desde el comprimido, esferúlas o gránulos de la forma de dosificación. Un ingrediente clave de esta matriz hinchada con agua es el polímero hinchable con agua, erosionable o soluble, que puede describirse generalmente como un osmopolímero, hidrogel o polímero hinchable con agua. Dichos polímeros pueden ser lineales, ramificados o reticulados. Pueden ser homopolímeros o copolímeros. Aunque pueden ser polímeros sintéticos derivados de monómeros de vinilo, acrilato, metacrilato, uretano, éster y óxido, lo más preferiblemente son derivados de polímeros de origen natural, tales como polisacáridos o proteínas.

Dichos materiales incluyen polisacáridos de origen natural tales como quitina, quitosano, dextrano y pululano; goma agar, goma arábica, goma karaya, goma de algarroilla, goma de tragacanto, carragenina, goma ghatti, goma guar, goma de xantano y escleroglucano; almidones, tales como dextrina y maltodextrina; coloides hidrófilos tales

como pectina; fosfatidas, tales como lecitina; alginatos, tales como alginato de amonio, alginato de sodio, potasio o calcio, alginato de propilenglicol; gelatina y compuestos celulósicos.

Una clase preferida de compuestos celulósicos para la matriz erosionable comprende compuestos celulósicos solubles en agua y erosionables en agua tales como etilcelulosa (EC), metiletilcelulosa (MEC), CMC, CMEC, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), acetato butirato de celulosa (CAB), CAP, CAT, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, HPMCAT y etilhidroxietilcelulosa (EHEC). Una clase particularmente preferida de dichos compuestos celulósicos comprende diversas calidades de HPMC de viscosidad baja (PM menor o igual que 50.000 Da) y viscosidad alta (PM mayor que 50.000 Da). Los polímeros de HPMC de baja viscosidad comercialmente disponibles incluyen la serie METHOCEL de Dow E5, E15LV, E50LV y K100LY, mientras que los polímeros de HPMC de alta viscosidad incluyen E4MCR, E10MCR, K4M, K15M y K100M; son especialmente preferidos en este grupo la serie METHOCEL K (marca comercial). Otros tipos de HPMC comercialmente disponibles incluyen la serie Shinetsu METOLOSE 90SH.

Aunque el papel principal del material matriz erosionable es controlar la velocidad de liberación del fármaco al entorno de uso, los inventores han encontrado que la elección del material de matriz puede tener un gran efecto sobre la concentración máxima de fármaco conseguida por la forma de dosificación de liberación controlada, así como sobre el mantenimiento de una alta concentración de fármaco. La elección apropiada del polímero afecta a su vez a la biodisponibilidad del fármaco. Se ha encontrado que compuestos celulósicos solubles en agua tales como ciertas calidades de metilcelulosa (MC) o HPMC, cuando se utilizan como material matriz primario de control de la velocidad, pueden dar como resultado concentraciones máximas de fármaco *in vitro* mayores respecto de otros polímeros matriz convencionales, tales como polioxámeros (por ejemplo PEO o PEG) o polímeros de ácido carboxílico, tales como CMC o CMC de calcio, o ácidos poliacrílicos, tales como Carbopol. Por tanto, una realización especialmente preferida de la invención comprende una dispersión sustancialmente amorfa de fármaco en un polímero celulósico incorporado a esferulas, gránulos o comprimidos de liberación controlada en los que el polímero matriz comprende un compuesto celulósico soluble en agua. Son ejemplos de dichos compuestos celulósicos MC, HEC, HPC, hidroxietilmetilcelulosa, HPMC y otros polímeros solubles en agua estrechamente relacionados. Preferiblemente, el material matriz comprende MC o HPMC.

Otros materiales útiles como material matriz erosionable incluyen, pero sin limitación, pululano, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), ésteres de ácido graso de glicerol, poliacrilamida, poli(ácido acrílico), copolímeros de ácido etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, Nueva Jersey) y otros derivados de ácido acrílico, tales como homopolímeros y copolímeros de metacrilato de butilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo) y cloruro de (trimetilaminoetil) metacrilato.

El polímero de matriz erosionable puede contener polímeros potenciadores de la concentración y polímeros inhibidores de la precipitación en la dispersión del tipo discutido anteriormente. Además, el polímero de matriz erosionable puede contener una amplia diversidad de los mismos tipos de aditivos y excipientes conocidos en la técnica farmacéutica y discutidos anteriormente, incluyendo osmopolímeros, osmógenos, agentes potenciadores o retardadores de la solubilidad y excipientes que promueven la estabilidad o el procesamiento de la forma de dosificación.

Como alternativa, las composiciones de la presente invención pueden administrarse o incorporarse a un dispositivo matriz no erosionable.

Comprimidos osmóticos

Como alternativa, las composiciones de la invención pueden liberarse utilizando una forma de dosificación de liberación controlada osmótica recubierta. Esta forma de dosificación tiene dos componentes: (a) el núcleo que contiene un agente osmótico y la forma de solubilidad potenciada del CETPI, tal como una dispersión sólida amorfa del inhibidor de CETP y polímero potenciador de la concentración, o CETPI amorfo mezclado con un PIP; y (b) un recubrimiento no soluble y no erosionable que rodea el núcleo, controlando el recubrimiento la entrada de agua al núcleo desde un entorno de uso acuoso, de modo que causa la liberación del fármaco mediante la extrusión de parte o todo el núcleo al entorno de uso. El agente osmótico contenido en el núcleo de este dispositivo puede ser un polímero hidrófilo hinchable con agua, osmógeno u osmoagente. El recubrimiento es preferiblemente polimérico, permeable al agua y tiene al menos un puerto de liberación. Se describen ejemplos de dichas formas de dosificación con más detalle en la solicitud de patente de EE.UU. de cesión común y pendiente de tramitación con la presente nº de serie 09/495.061, presentada el 31 de enero de 2000, que reivindica los beneficios de prioridad de la solicitud de patente provisional nº de serie 60/119.406, presentada el 10 de febrero de 1999.

Comprimidos osmóticos - agente osmótico

Además de las dispersiones de fármaco sólido amorfo, el núcleo del comprimido osmótico de la presente invención incluye un "agente osmótico". Por "agente osmótico" se indica cualquier agente que crea una fuerza impulsora para el transporte de agua desde el entorno de uso al núcleo del dispositivo. Son agentes osmóticos ejemplo polímeros hidrófilos hinchables con agua y osmógenos (u osmoagentes). Por tanto, el núcleo puede incluir polímeros hidrófilos hinchables con agua tanto iónicos como no iónicos, a menudo designados como "osmopolímeros" e "hidrogeles". La cantidad de polímeros hidrófilos hinchables con agua presente en el núcleo puede estar en el intervalo de aproxima-

damente 5 a aproximadamente 80% en peso, preferiblemente de 10 a 50% en peso. Los materiales ejemplo incluyen polímeros hidrófilos vinílicos y acrílicos, polisacáridos tales como alginato de calcio, poli(óxido de etileno) (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP) y PVP reticulada poli(alcohol vinílico) (PVA), copolímeros de PVA/PVP, y copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrófobos, tales como metacrilato de metilo, acetato de vinilo y similares, poliuretanos hidrófilos que contienen grandes bloques de PEO, croscarmelosa de sodio, carragenina, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) y carboxietilcelulosa (CEC), alginato de sodio, policarbófilo, gelatina, goma de xantano y glicolato sódico de almidón. Otros materiales incluyen hidrogeles que comprenden redes interpenetradas de polímeros que pueden formarse mediante polimerización de adición o condensación, los componentes de los cuales pueden comprender monómeros hidrófilos e hidrófobos, tales como los recién citados. Los polímeros preferidos para uso como polímeros hidrófilos hinchables con agua incluyen PEO, PEG, PVP, croscarmelosa de sodio, HPMC, glicolato sódico de almidón, poli(ácido acrílico) y versiones reticuladas o mezclas de los mismos. En una realización de la invención, el agente osmótico y el polímero potenciador de la concentración pueden comprender el mismo material polimérico.

El núcleo puede incluir también un osmógeno u osmoagente. La cantidad de osmógeno presente en el núcleo puede estar en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 70% en peso, preferiblemente de 10 a 50% en peso. Las clases típicas de osmógenos adecuados son ácidos orgánicos, sales y azúcares solubles en agua que pueden embeber agua para dar lugar así un gradiente de presión osmótica a través de la barrera del recubrimiento circundante. Los osmógenos útiles típicos incluyen sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, carbonato de sodio, sulfito de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, manitol, xilitol, urea, sorbitol, inositol, rafinosa, sacarosa, glucosa, fructosa, lactosa, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico y mezclas de los mismos. Son osmógenos particularmente preferidos glucosa, lactosa, sacarosa, manitol, xilitol y cloruro de sodio.

Comprimidos osmóticos - otros componentes del núcleo

El núcleo puede incluir una amplia diversidad de actividades y excipientes que potencian la solubilidad del fármaco o que promueven la estabilidad, formación de comprimidos o procesamiento. Dichos aditivos y excipientes incluyen coadyuvantes de compresión, tensioactivos, polímeros solubles en agua, modificadores del pH, cargas, aglutinantes, pigmentos, disgregantes, antioxidantes, lubricantes y aromatizantes. Son ejemplos de dichos componentes celulosa microcristalina; sales metálicas de ácidos, tales como estearato de aluminio, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de sodio y estearato de cinc; ácidos grasos, hidrocarburos y alcoholes grasos, tales como ácido esteárico, ácido palmítico, parafina líquida, alcohol estearílico y palmitol; ésteres de ácidos grasos, tales como (mono- y di-)estearatos de glicerilo, triglicéridos, éster glicerílico (palmiticoesteárico), monoestearato de sorbitán, monoestearato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa y estearilfumarato de sodio; alquilsulfatos, tales como laurilsulfato de sodio y laurilsulfato de magnesio; polímeros, tales como polietilenglicoles, polioxietilenglicoles y politetrafluoroetileno; y materiales inorgánicos, tales como talco y difosfato de calcio; azúcares, tales como lactosa y xilitol; y glicolato sódico de almidón. Son ejemplos de disgregantes glicolato sódico de almidón (por ejemplo Explotab™), celulosa microcristalina (por ejemplo Avicel™), celulosa microcristalina silicificada (por ejemplo ProSolv™) y croscarmelosa de sodio (por ejemplo Ac-Di-Sol™).

El núcleo puede incluir también agentes potenciadores de la solubilidad que promueven la solubilidad acuosa del fármaco, presentes en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 50% en peso. Los ejemplos de agentes potenciadores de la solubilidad adecuados incluyen tensioactivos; agentes de control del pH tales como tampones, ácidos orgánicos y sales de ácidos orgánicos y bases orgánicas e inorgánicas; glicéridos; glicéridos parciales; derivados de glicéridos; polioxietilen- y polioxipropilenéteres y sus copolímeros; ésteres de sorbitán; ésteres de polioxietilensorbitán; sales carbonato; alquilsulfoantes y ciclodextrinas.

Cuando la forma de solubilidad potenciada es una dispersión sólida amorfa formada por un proceso en disolvente, dichos aditivos potenciadores de la concentración y otros pueden añadirse directamente a la solución de secado por pulverización cuando se forma la dispersión de CETP/CEP de tal modo que el aditivo se disuelva o suspenda en la solución en forma de una suspensión. Como alternativa, dichos aditivos pueden añadirse después del proceso de secado por pulverización para ayudar a formar la forma de dosificación final.

Comprimidos osmóticos - recubrimiento

Las limitaciones esenciales del recubrimiento son que sea permeable al agua, que tenga al menos un puerto de liberación de fármaco, y que no sea soluble ni erosionable durante la liberación de la formulación de fármaco, de tal modo que el fármaco se libere sustancialmente por completo a través del puerto o poros de liberación, en contraste con la liberación principalmente mediante permeación a través del material de recubrimiento mismo. Por "puerto de liberación" se indica cualquier conducto, abertura o poro realizado mecánicamente, mediante taladro láser, formación de poro durante el proceso de recubrimiento o *in situ* durante el uso o mediante ruptura durante el uso. El recubrimiento debe estar presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 5 a 30% en peso, preferiblemente de 10 a 20% en peso respecto del peso del núcleo.

Una forma preferida de recubrimiento es una membrana polimérica semipermeable que tiene el puerto o puertos formados en la misma antes o durante el uso. El grosor de dicha membrana polimérica puede variar entre aproxima-

ES 2 309 294 T3

damente 20 y 800 μm , y está preferiblemente en el intervalo de 100 a 500 μm . El puerto o puertos de liberación debe estar generalmente en el intervalo de tamaño de 0,1 a 3000 μm o mayor, preferiblemente del orden de 50 a 3000 μm de diámetro. Dicho puerto o puertos pueden formarse después del recubrimiento mediante taladro mecánico o láser o pueden formarse *in situ* mediante la ruptura de los recubrimientos; dicha ruptura puede controlarse incorporando intencionadamente una porción débil relativamente pequeña al recubrimiento. Los puertos de liberación pueden formarse también *in situ* mediante la erosión de una capa de material soluble en agua o mediante la ruptura de una porción más delgada del recubrimiento sobre una indentación del núcleo. Además, los puertos de liberación pueden formarse durante el recubrimiento, como en el caso de recubrimientos de membrana asimétrica del tipo descrito en las patentes de EE.UU. n° 5.612.059 y 5.698.220, las descripciones de las cuales se incorporan como referencia.

Cuando se forma un puerto de liberación *in situ* mediante la ruptura del recubrimiento, una realización particularmente preferida es una colección de esférulas que pueden ser de composición esencialmente idéntica o variable. El fármaco se libera principalmente de dichas esférulas después de la ruptura del recubrimiento, y después de la ruptura, dicha liberación puede ser gradual o relativamente repentina. Cuando la colección de esférulas tiene una composición variable, la composición puede elegirse de tal modo que las esférulas se rompen en diversos momentos después de la administración, dando como resultado el mantenimiento de la liberación total del fármaco para una duración deseada.

Los recubrimientos pueden ser densos, microporosos o "asimétricos", con una región densa soportada por una región porosa gruesa, tales como los descritos en las patentes de EE.UU. n° 5.612.059 y 5.698.220. Cuando el recubrimiento es denso, el recubrimiento está compuesto por un material permeable al agua. Cuando el recubrimiento es poroso, puede estar compuesto por material permeable al agua o impermeable al agua. Cuando el recubrimiento está compuesto por un material poroso impermeable al agua, el agua permea a través de los poros del recubrimiento en forma de líquido o de vapor.

Los ejemplos de dispositivos osmóticos que utilizan dichos recubrimientos densos incluyen las patentes de EE.UU. n° 3.995.631 y 3.845.770. Dichos recubrimientos densos son permeables al fluido externo, tal como agua, y pueden estar compuestos por cualquiera de los materiales citados en estas patentes, así como otros polímeros permeables al agua conocidos en la técnica.

Las membranas pueden ser también porosas, como se describe en las patentes de EE.UU. n° 5.654.005 y 5.458.887, o incluso estar formadas por polímeros resistentes al agua. La patente de EE.UU. n° 5.120.548 describe otro proceso adecuado para formar recubrimientos a partir de una mezcla de polímero insoluble en agua y un aditivo soluble en agua lixiviable. Las membranas porosas pueden estar formadas también por la adición de formadores de poros como se describen en la patente de EE.UU. n° 4.612.008.

Además, los recubrimientos permeables al vapor pueden estar formados incluso por materiales extremadamente hidrófobos, tales como polietileno o poli(fluoruro de vinilideno) que cuando son densos son esencialmente impermeables al agua, siempre que dichos recubrimientos sean porosos.

Los materiales útiles en la formación del recubrimiento incluyen diversas calidades de productos acrílicos, vinilos, éteres, poliamidas, poliésteres y derivados celulósicos que son permeables al agua e insolubles en agua a pH fisiológicamente relevantes, o que son susceptibles de volverse insolubles en agua por una alteración química tal como reticulación.

Los ejemplos específicos de polímeros adecuados (o las versiones reticuladas) útiles en la formación del recubrimiento incluyen acetato de celulosa (CA), diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, CA propionato, nitrato de celulosa, acetato butirato de celulosa (CAB), CA etilcarbamato, CAP, CA metilcarbamato, CA succinato, acetato trimelitato de celulosa (CAT), CA dimetilaminoacetato, CA etilcarboanto, CA cloroacetato, CA etilacetato, CA metilsulfonato, CA butilsulfoanto, CA *p*-toluensulfonato, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de beta-glucano, triacetato de beta-glucano, dimetilacetato de acetaldehído, triacetato de goma de algarrobilla, etileno hidroxilado-acetato de vinilo, EC, PEG, PPG, copolímeros de PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMAC, ácidos y ésteres poli(acrílicos) y ácidos y ésteres poli(metacrílicos) y copolímeros de los mismos, almidón, dextrano, dextrina, quitosano, colágeno, gelatina, polialquenos, poliésteres, polisulfonas, poliétersulfonas, poliestirenos, poli(haluros de vinilo), poliésteres y poliésteres de vinilo; ceras naturales y ceras sintéticas, plastificados, no plastificados y reforzados.

Una composición de recubrimiento preferida comprende un polímero celulósico, en particular éteres de celulosa, ésteres de celulosa y ésteres-éteres de celulosa, concretamente derivados celulósicos con una mezcla de sustituyentes éster y éter.

Otra clase preferida de materiales de recubrimiento son ácidos y ésteres poliacrílicos, ácidos y ésteres polimetacrílicos y copolímeros de los mismos.

Una composición de recubrimiento más preferida comprende acetato de celulosa. Un recubrimiento aún más preferido comprende un polímero celulósico y PEG. El recubrimiento más preferido comprende acetato de celulosa y PEG.

El recubrimiento se realiza de manera convencional, típicamente disolviendo el material de recubrimiento en un disolvente y recubriendo después mediante inmersión, recubrimiento por pulverización, o preferiblemente, mediante recubrimiento en cubeta. Una solución de recubrimiento preferida contiene de 5 a 15% en peso de polímero. Los disolventes típicos útiles con los polímeros celulósicos citados anteriormente incluyen acetona, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, metilisobutilcetona, metilpropilcetona, éter monoetílico de etilenglicol, monoetilacetato de etilenglicol, dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, dicloruro de propileno, nitroetano, nitropropano, tetracloroetano, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, diglyme y mezclas de los mismos. Los formadores de poros y no disolventes (tales como agua, glicerol y etanol) o plastificantes (tales como ftalato de dietilo) pueden añadirse también en cualquier cantidad, con la condición de que el polímero permanezca soluble a la temperatura de pulverización. Se describen formadores de poros y su uso en la fabricación de recubrimientos en la patente de EE.UU. nº 5.612.059.

Los recubrimientos pueden ser también capas microporosas hidrófobas en las que los poros están sustancialmente rellenos de un gas y no están humedecidos por el medio acuoso, pero son permeables al vapor de agua, como se describe en la patente de EE.UU. nº 5.798.119. Dichos recubrimientos hidrófobos pero permeables al vapor de agua están compuestos típicamente por polímeros hidrófobos, tales como polialquenos, derivados de poli(ácido acrílico), poliésteres, polisulfonas, poliétersulfonas, poliestirenos, poli(haluros de vinilo), poliésteres y poliésteres de vinilo, ceras naturales y ceras sintéticas. Los materiales de recubrimiento microporosos hidrófobos especialmente preferidos incluyen poliestireno, polisulfonas, poliétersulfonas, polietileno, polipropileno, poli(cloruro de vinilo), poli(fluoruro de vinilideno) y politetrafluoroetileno. Dichos recubrimientos hidrófobos pueden prepararse mediante procedimientos de inversión de fase conocidos utilizando cualquiera de los procesos térmicos de inactivación por vapor o inactivación por líquido, lixiviando material soluble del recubrimiento o sinterizando partículas del recubrimiento. En los procesos térmicos, se lleva una solución de polímero en un disolvente latente a una separación de fases líquido-líquido en una etapa de refrigeración. Cuando no se evita la evaporación del disolvente, la membrana resultante será típicamente porosa. Dichos procesos de recubrimiento pueden realizarse mediante los procesos descritos en las patentes de EE.UU. nº 4.247.498; 4.490.431 y 4.744.906.

Otra realización de formas de dosificación osmóticas de liberación sostenida de esta invención comprende un comprimido osmótico que contiene fármaco que está rodeado por una membrana asimétrica, poseyendo dicha membrana asimétrica una o más regiones delgadas densas además de regiones porosas menos densas. Este tipo de membrana, similar a las utilizadas en la industria de la ósmosis inversa, permite generalmente mayores flujos osmóticos de agua de los que pueden obtenerse con una membrana densa. Cuando se aplica a una formulación de fármaco, por ejemplo un comprimido, dicha membrana asimétrica permite altos flujos de fármaco y una liberación de fármaco sostenida bien controlada. Esta membrana asimétrica comprende un material polimérico semipermeable, es decir, un material que es permeable al agua y sustancialmente impermeable a sales y solutos orgánicos, tales como fármacos.

Los materiales útiles para formar dicha membrana semipermeable asimétrica incluyen poliamidas, poliésteres y derivados de celulosa. Se prefieren los éteres y ésteres de celulosa. Son especialmente preferidos CA, CAB y EC. Los materiales especialmente útiles incluyen aquellos que forman espontáneamente uno o más conductos de salida, durante la fabricación o bien al disponerse en un entorno de uso. Estos materiales preferidos comprenden polímeros porosos, los poros de los cuales se forman mediante inversión de fase durante la fabricación, como se ha descrito anteriormente, o mediante la disolución de un componente soluble en agua presente en la membrana.

La membrana asimétrica está formada por un proceso de inversión de fase. El polímero de recubrimiento, por ejemplo EC o CA, se disuelve en un sistema disolvente mixto que comprende una mezcla de disolventes (por ejemplo acetona) y no disolventes (por ejemplo agua) para el polímero. Los componentes del disolvente mixto se eligen de tal modo que el disolvente (por ejemplo acetona) sea más volátil que el no disolvente (por ejemplo agua). Cuando se pone en contacto un comprimido con dicha solución y se seca, el componente disolvente de la mezcla de disolventes se evapora más rápidamente que el no disolvente. Este cambio en la composición del disolvente durante el secado hace que la solución se separe en dos fases de modo que, cuando solidifica, el polímero sobre el comprimido es un sólido poroso con una región externa densa delgada. Esta región externa posee múltiples poros a través de los cuales puede liberarse el fármaco en forma de una solución o una suspensión de partículas de fármaco, pudiendo ser dichas partículas cristalinas, amorfas o una dispersión de fármaco/polímero.

En una realización preferida de un comprimido recubierto de membrana asimétrica, la mezcla de polímero/disolvente/no disolvente se pulveriza sobre un lecho de comprimidos en un dispositivo de recubrimiento de comprimidos, tal como un recubridor de comprimidos Freund HCT-60. En este proceso, el comprimido se recubre con regiones porosas gruesas y con una región externa final densa delgada.

En el entorno de uso, tal como el tracto GI, el agua se embebe a través de la membrana asimétrica semipermeable en el núcleo del comprimido. A medida que se disuelve el material soluble del comprimido, se forma un gradiente de presión osmótica a través de la membrana. Cuando la presión hidrostática en la membrana que rodea el núcleo supera la presión del entorno de uso, la solución que contiene el fármaco se "bombea" fuera de la forma de dosificación a través del puerto o puertos de liberación a través de la membrana semipermeable. Además, la presión hidrostática puede causar la formación de poros o puertos de liberación aún mayores mediante la ruptura de una porción del recubrimiento. La diferencia de presión osmótica relativamente constante a través de la membrana da como resultado una liberación constante bien controlada de fármaco al entorno de uso. Una porción del fármaco disuelto en el comprimido sale también mediante difusión.

En esta realización de comprimido recubierto con una membrana asimétrica, el fármaco puede incorporarse a la dispersión en su forma neutra o como una sal. A menudo es deseable incluir uno o más excipientes solubilizantes, tales como ácido ascórbico, ácido eritórbito, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido glutámico, ácido aspártico, glicéridos, glicéridos parciales, derivados de glicéridos, PEG, ésteres de PEG, ésteres de PPG, ésteres de alcohol polihidroxi-

lado, éteres de polioxietileno, ésteres de sorbitán, ésteres de polioxietilensorbitán, ésteres de sacarido, fosfolípidos, copolímeros de bloques de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno). Los más preferidos son los excipientes solubilizantes ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido cítrico, ácido tartárico, monocaprilato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monolaurato de glicerol y glicéridos parciales C8-C10.

Comprimidos osmóticos - uso y fabricación

En el uso, el núcleo de la dispersión sólida embebe agua a través del recubrimiento desde el entorno de uso, tal como el tracto GI, de modo que aumenta la presión dentro del núcleo. La diferencia de presión entre el núcleo y el exterior del dispositivo impulsa la liberación de los contenidos del núcleo. Debido a que el recubrimiento permanece intacto, la formulación de fármaco se extruye del núcleo a través del puerto o puertos de liberación al entorno de uso, principalmente en forma de una solución del fármaco o bien en forma de una suspensión del fármaco; cuando se libera en forma de una suspensión, la formulación de fármaco se disuelve posteriormente en el tracto GI.

Comprimidos osmóticos bicapa

Una realización preferida de dispositivos de liberación osmótica consiste en una capa de fármaco que contiene la forma de solubilidad potenciada del CETPI, tal como una dispersión de fármaco sólido amorfo/polímero y una capa de agente de hinchamiento que comprende un polímero hinchable con agua, con un recubrimiento que rodea el fármaco y la capa de agente de hinchamiento. Cada capa puede contener otros excipientes, tales como auxiliares de compresión, osmoagentes, tensioactivos, polímeros solubles en agua y polímeros hinchables con agua.

Dichos dispositivos de liberación osmótica pueden fabricarse con diversas geometrías, incluyendo la bicapa, en la que el núcleo comprende una capa de fármaco y una capa de agente de hinchamiento adyacentes entre sí; la tricapa, en la que el núcleo comprende una capa de agente de hinchamiento "emparedada" entre dos capas de fármaco; y la concéntrica, en la que el núcleo comprende una composición de agente de hinchamiento central rodeada por la capa de fármaco.

El recubrimiento de dicho comprimido comprende una membrana permeable al agua pero sustancialmente impermeable al fármaco y los excipientes contenidos en el mismo. El recubrimiento comprende uno o más conductos de salida o puertos en comunicación con la capa o capas que contienen fármaco para liberar la composición de fármaco. La capa o capas que contienen fármaco del núcleo contienen la composición de fármaco (incluyendo osmoagentes opcionales y polímeros hidrófilos solubles en agua), mientras que la capa de agente de hinchamiento está constituida por un hidrogel expansible, con o sin agentes osmóticos adicionales.

Cuando se dispone en un medio acuoso, el comprimido embebe agua a través de la membrana, haciendo que la composición forme una composición acuosa dispensable, y haciendo que la capa de hidrogel se expanda y empuje la composición que contiene dispersión de fármaco, impulsando la composición fuera del conducto de salida. La composición puede hincharse, ayudando a impulsar el fármaco fuera del conducto. El fármaco puede liberarse de este tipo de sistema de liberación disuelto o dispersado en la composición que se expulsa por el conducto de salida.

La velocidad de liberación del fármaco está controlada por factores tales como la permeabilidad y el grosor del recubrimiento, la presión osmótica de la capa que contiene fármaco, el grado de hidrofiliidad de la capa de hidrogel y el área superficial del dispositivo. Los expertos en la técnica observarán que aumentando el grosor del recubrimiento se reducirá la velocidad de liberación, mientras que cualquiera de los siguientes aumentará la velocidad de liberación: aumentar la permeabilidad del recubrimiento; aumentar la hidrofiliidad de la capa de hidrogel; aumentar la presión osmótica de la capa que contiene fármaco o aumentar el área superficial del dispositivo.

Los materiales ejemplo útiles para formar la composición que contiene dispersión de fármaco, además de la forma de solubilidad potenciada del fármaco misma (tal como una dispersión sólida amorfa), incluyen HPMC, PEO y PVP, y otros vehículos farmacéuticamente aceptables. Además, pueden añadirse osmoagentes, tales como azúcares o sales, especialmente sacarosa, lactosa, xilitol, manitol o cloruro de sodio. Los materiales que son útiles para formar la capa de hidrogel incluyen CMC, PEO, poli(ácido acrílico), poli(acrilato de sodio), croscarmelosa de sodio, glicolato sódico de almidón, PVP, PVP reticulada y otros materiales hidrófilos de alto peso molecular. Son particularmente útiles polímeros de PEO con un peso molecular medio de aproximadamente 5.000.000 a aproximadamente 7.500.000 Da.

En el caso de una geometría bicapa, el puerto o puertos de liberación o conducto o conductos de salida pueden estar localizados en el lado del comprimido que contiene la composición de fármaco, o pueden estar en ambos lados del comprimido, o incluso en el borde del comprimido para conectar tanto la capa de fármaco como la capa de agente de hinchamiento con el exterior del dispositivo. El conducto o conductos de salida pueden producirse mediante medios mecánicos o taladro láser, o creando una región difícil de recubrir en el comprimido utilizando una herramienta especial durante la formación de comprimidos, o por otros medios. La velocidad de liberación de fármaco del dispositivo debe optimizarse de modo que proporcione un procedimiento de liberación de fármaco a un mamífero para un efecto terapéutico óptimo.

Comprimidos osmóticos monocapa

Los sistemas osmóticos pueden prepararse también con un núcleo homogéneo rodeado por un recubrimiento de membrana semipermeable, como en la patente de EE.UU. 3.845.770. La forma de solubilidad potenciada, tal como una dispersión sólida amorfa, puede incorporarse a un núcleo de comprimido que contiene también otros excipientes que proporcionan suficiente fuerza osmótica impulsora, y opcionalmente excipientes solubilizantes, tales como ácidos o compuestos de tipo tensioactivo. Puede aplicarse un recubrimiento de membrana semipermeable mediante técnicas de recubrimiento de comprimidos convencionales, tales como utilizando un recubrimiento en cubeta. Puede formarse un conducto de liberación de fármaco en este recubrimiento taladrando un orificio en el recubrimiento mediante el uso de un láser u otro medio mecánico. Como alternativa, el conducto puede formarse mediante la ruptura de una porción del recubrimiento o creando una región en el comprimido que sea difícil de recubrir, como se ha descrito anteriormente.

Una realización particularmente útil de un comprimido osmótico monocapa es un comprimido osmótico que comprende: (a) un núcleo comprimido de una sola capa que comprende: (i) la forma de solubilidad potenciada del CETPI, (ii) una hidroxietilcelulosa con un peso molecular medio ponderado de aproximadamente 300.000 a aproximadamente 1.500.000, y (iii) un osmoagente, en el que la hidroxietilcelulosa está presente en el núcleo de aproximadamente un 2,0% a aproximadamente un 35% en peso (preferiblemente de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 20%, más preferiblemente de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 15%, lo más preferiblemente de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 10%) y el osmoagente está presente de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 70% en peso (preferiblemente de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 65%, más preferiblemente de aproximadamente un 40% a aproximadamente un 60%, lo más preferiblemente de aproximadamente un 40% a aproximadamente un 55%); (b) una capa permeable al agua que rodea el núcleo; y al menos un conducto en la capa (b) para liberar el fármaco en un entorno fluido que rodea al comprimido. En una realización preferida, la combinación de la forma de solubilidad potenciada del fármaco y el osmoagente tiene una ductibilidad media de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 MPa, una resistencia media a la tracción de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 2,0 MPa y un índice de fractura frágil media menor que aproximadamente 0,2. El núcleo de una capa puede incluir opcionalmente un disgregante (preferiblemente un disgregante no hinchable no gelificable, más preferiblemente una resina de intercambio iónico, lo más preferiblemente una resina de polacrina de potasio, tal como Amberlite™ IRP-88), un aditivo potenciador de la biodisponibilidad y/o un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

El arrastre de las partículas de la forma de solubilidad potenciada del fármaco en el fluido de extrusión durante el funcionamiento del dispositivo de comprimido osmótico monocapa es altamente deseable. Para arrastrar bien las partículas, el fármaco se dispersa preferiblemente bien en el fluido antes de que las partículas de fármaco tengan la posibilidad de fijarse al núcleo del comprimido. Un medio de conseguir esto es añadiendo un disgregante que sirve para romper el núcleo comprimido en sus componentes en forma de partículas. Los ejemplos de disgregantes estándar incluyen materiales tales como glicolato sódico de almidón (por ejemplo, Explotab™ CLV), celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel™), celulosa microcristalina silicificada (por ejemplo ProSolv™) y croscarmelosa de sodio (por ejemplo, Ac-Di-Sol™) y otros disgregantes conocidos por los expertos en la técnica. Dependiendo de la formulación particular, algunos disgregantes funcionan mejor que otros. Varios disgregantes tienden a formar geles a medida que se hinchan con agua, reduciendo así la liberación de fármaco del dispositivo. Los disgregantes no gelificables no hinchables proporcionan una dispersión más rápida de las partículas de fármaco dentro del núcleo a medida que el agua entra en el núcleo. Los disgregantes no gelificables no hinchables preferidos son resinas, preferiblemente resinas de intercambio iónico. Una resina preferida es Amberlite™ IRP 88 (disponible en Rohm and Haas, Filadelfia, PA). Cuando se utiliza, el disgregante está presente en cantidades en el intervalo de aproximadamente 1-25% de la composición del núcleo; más preferiblemente de aproximadamente 1-15%; aún más preferiblemente de aproximadamente 1-10%.

Se añaden polímeros solubles en agua para mantener las partículas de la forma de solubilidad potenciada del fármaco suspendidas dentro de la forma de dosificación antes de que puedan liberarse a través del conducto o conductos (por ejemplo un orificio). Los polímeros de alta viscosidad son útiles en la prevención de la fijación. Sin embargo, el polímero en combinación con el fármaco se extruye a través del conducto o conductos a presiones relativamente bajas. A una presión de extrusión dada, la velocidad de extrusión se retarda típicamente al aumentar la viscosidad. Ciertos polímeros en combinación con las partículas de fármaco forman soluciones de alta viscosidad con agua, pero siguen pudiendo extrusionarse de los comprimidos con una fuerza relativamente baja. En contraste, los polímeros con un peso molecular medio ponderado bajo (< de aproximadamente 300.000) no forman soluciones suficientemente viscosas dentro del núcleo del comprimido para permitir la liberación total debido a la fijación del fármaco. La fijación del fármaco es un problema cuando los comprimidos osmóticos monocapas se preparan sin polímero añadido, lo que conduce a una baja liberación a menos que el comprimido se agite constantemente para evitar que las partículas de fármaco se fijen dentro del núcleo. La fijación es también problemática cuando las partículas de fármaco son grandes y/o de alta densidad, de tal modo que la velocidad de fijación aumenta.

Los polímeros solubles en agua preferidos para comprimidos osmóticos monocapa no interaccionan con el fármaco. Se prefieren polímeros no iónicos. Un ejemplo de un polímero no iónico formador de soluciones con una alta viscosidad pero todavía extrusionables a bajas presiones es el Natrosol™ 250H (hidroxietilcelulosa de alto peso molecular, disponible en Hercules Incorporated, Aqualon Division, Wilmington, DE; de PM igual a aproximadamente 1 M y con un grado de polimerización igual a aproximadamente 3.700). El Natrosol™ 250H proporciona una liberación de fármaco eficaz a concentraciones tan bajas como de aproximadamente un 3% en peso del núcleo cuando se combina

ES 2 309 294 T3

con un osmoagente. El Natrosol™ 250H NF es un éter celulósico no iónico de tipo de alta viscosidad que es soluble en agua caliente o fría. La viscosidad de una solución al 1% de Natrosol™ 250H utilizando un Brookfield LVT (30 rpm) a 25°C está entre aproximadamente 1.500 y aproximadamente 2.500 cps.

- 5 Los polímeros de hidroxietilcelulosa preferidos para uso en estos comprimidos osmóticos monocapa tienen un peso molecular medio ponderado de aproximadamente 300.000 a aproximadamente 1,5 millones. El polímero de hidroxietilcelulosa está típicamente presente en el núcleo en una cantidad de aproximadamente un 2,0% a aproximadamente un 35% en peso, preferiblemente de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 20%, más preferiblemente de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 15%, lo más preferiblemente de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 10%.

Multipartículas osmóticas

- 15 Otra realización de formas de dosificación osmótica de liberación sostenida de la invención incluye multipartículas que comprenden la forma de solubilidad potenciada del CETPI (tales como una dispersión sólida amorfa), recubiertas con una membrana permeable al agua; el polímero de recubrimiento puede ser denso, poroso o asimétrico como se ha descrito anteriormente. Dichas multipartículas se preparan, por ejemplo, mediante coalescencia en estado fundido con un disco giratorio, extrusión/esferonización o granulación en lecho fluido, o mediante recubrimiento de núcleos semilla con una mezcla de fármaco y un polímero soluble en agua, como se ha descrito anteriormente. Las multipartículas 20 que contienen fármaco pueden ser homogéneas o en capas, con una dispersión de fármaco que rodea al núcleo semilla. Después de la formación, dichas multipartículas se recubren después mediante pulverización con un recubrimiento sustancialmente permeable al agua que comprende una solución de un polímero en una mezcla de un disolvente y, dependiendo del tipo de recubrimiento deseado, un no disolvente, como se ha descrito anteriormente. Esta operación de recubrimiento por pulverización se lleva a cabo preferiblemente en un dispositivo de recubrimiento en lecho fluido, 25 por ejemplo un dispositivo de recubrimiento en lecho fluido Glatt GPCG-5 (Glatt Air, Ramsey, Nueva Jersey). El polímero utilizado para formar la membrana semipermeable se elige como se ha descrito anteriormente.

Cápsulas osmóticas

- 30 Las cápsulas osmóticas pueden prepararse utilizando los mismos o similares componentes que los descritos anteriormente para comprimidos y multipartículas osmóticos. La cubierta de la cápsula o una porción de la cubierta de la cápsula puede ser semipermeable y hecha de los materiales descritos anteriormente. La cápsula puede rellenarse después con un polvo o un líquido constituido por la dispersión de fármaco, excipientes que embeben agua proporcionando un potencial osmótico y/o un polímero hinchable con agua, u opcionalmente excipientes solubilizantes. El 35 núcleo de la cápsula puede prepararse también de tal modo que tenga una composición bicapa o multicapa análoga a las geometrías bicapa, tricapa o concéntrica descritas anteriormente.

Comprimidos hinchables recubiertos

- 40 Otra clase de formas de dosificación de liberación sostenida útiles en esta invención comprende comprimidos hinchables recubiertos, como se describen en el documento EP 378.404. Los comprimidos hinchables recubiertos comprenden un núcleo de comprimido que comprende la forma de solubilidad potenciada del fármaco, tal como una dispersión sólida amorfa, y un material de hinchamiento, preferiblemente un polímero hidrófilo, recubierto con una membrana que contiene orificios o poros a través de los cuales el polímero hidrófilo puede extrusionarse y arrastrar 45 la composición de fármaco al entorno de uso acuoso. Como alternativa, la membrana puede contener "porosígenos" poliméricos o de bajo peso molecular solubles en agua. Los porosígenos se disuelven en el entorno de uso acuoso, proporcionando poros a través de los cuales se extrusionan el polímero hidrófilo y el fármaco. Son ejemplos de porosígenos polímeros solubles en agua, tales como HPMC, PEG y compuestos de bajo peso molecular, tales como glicerol, sacarosa, glucosa y cloruro de sodio. Además, los poros pueden formarse en el recubrimiento taladrando orificios en el 50 recubrimiento utilizando un láser u otro medio mecánico. En esta clase de formas de dosificación de liberación sostenida, el material de membrana puede comprender cualquier polímero formador de película, incluyendo polímeros que son permeables al agua o impermeables, proporcionando que la membrana depositada sobre el núcleo del comprimido sea porosa o contenga porosígenos solubles en agua o posea un orificio macroscópico para la entrada de agua y la liberación de fármaco. Las realizaciones de esta clase de formas de dosificación de liberación sostenida pueden ser 55 también multicapa, como se describe en el documento EP 378.404 A2.

Multipartículas

- 60 Como alternativa, las composiciones pueden administrarse en forma de multipartículas. Las multipartículas designan generalmente formas de dosificación que comprenden una multiplicidad de partículas que pueden estar en el intervalo de tamaños de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 2 mm, más típicamente de aproximadamente 100 μm a 1 mm de diámetro. Dichas multipartículas pueden estar empaquetadas, por ejemplo, en una cápsula, tal como una cápsula de gelatina o una cápsula formada a partir de un polímero soluble en agua, tal como HPMCAS, HPMC o almidón, o pueden dosificarse en forma de una suspensión o suspensión densa en un líquido.

- 65 Dichas multipartículas pueden prepararse mediante cualquier proceso conocido, tales como procesos de granulación en húmedo y en seco, extrusión/esferonización, compactación con rodillos o mediante recubrimiento por pulverización de núcleos semilla. Por ejemplo, en procesos de granulación en húmedo y en seco, la composición de la

forma de solubilidad potenciada del inhibidor de CETP y polímero potenciador de la concentración opcional se prepara como se ha descrito anteriormente. Esta composición se granula después para formar multipartículas del tamaño deseado. Pueden mezclarse otros excipientes, tales como un aglutinante (por ejemplo celulosa microcristalina) con la composición para ayudar al procesamiento y formación de las multipartículas. En el caso de granulación en húmedo, puede incluirse un aglutinante tal como celulosa microcristalina en el fluido de granulación para ayudar a formar una multipartícula adecuada.

En cualquier caso, las partículas resultantes pueden constituir por sí mismas la forma de dosificación multipartícula o pueden recubrirse con diversos materiales formadores de película, tales como polímeros entéricos o polímeros hinchables con agua o solubles en agua, o pueden combinarse con otros excipientes o vehículos para ayudar a la dosificación a pacientes.

Para cualquiera de las formas de dosificación de liberación controlada o sostenida citadas anteriormente, la forma de dosificación puede comprender adicionalmente una capa de liberación inmediata del mismo o diferente fármaco en forma cristalina, amorfa o de dispersión.

Determinación de las velocidades de liberación

Las formas de dosificación de LC de la presente invención pueden evaluarse en un ensayo *in vitro* para determinar si una forma de dosificación proporciona un perfil de liberación dentro del alcance de la presente invención. Los ensayos *in vitro* son bien conocidos en la técnica. Un ejemplo es un “ensayo residual”, que se realiza de la siguiente manera. Se dispone primero la forma de dosificación en un matraz disoette de tipo 2 de la USP que contiene 900 ml de una solución tampón a 37°C que simula los contenidos del intestino delgado. Preferiblemente, el tampón está constituido por KH_2PO_4 50 mM, pH 6,8. La forma de dosificación se dispone en un soporte de alambre para mantener la forma de dosificación apartada del fondo del matraz, de modo que todas sus superficies están expuestas a la solución de liberación móvil, y las soluciones se agitan utilizando palas a una velocidad de 75 rpm. En cada intervalo de tiempo, se extrae una sola forma de dosificación de la solución, se lava el material liberado de la superficie, se corta la forma de dosificación en dos y se dispone en 100 ml de una solución de recuperación de la siguiente manera. Durante las primeras dos horas, la forma de dosificación se agita en 25 ml de acetona u otro disolvente para disolver cualquier recubrimiento de la forma de dosificación. A continuación, se añadieron 125 ml de metanol y se continuó la agitación durante una noche a temperatura ambiente para disolver el fármaco restante en la forma de dosificación. Se extraen aproximadamente 2 ml de la solución de recuperación y se centrifugan, se añaden 250 ml de sobrenadante a un vial de HPLC y se diluyen con 750 ml de metanol. El fármaco residual se analiza después mediante HPLC. La cantidad restante en los comprimidos se resta del fármaco total presente inicialmente en el comprimido para obtener la cantidad liberada en cada intervalo de tiempo.

Un ensayo *in vitro* alternativo es un ensayo directo, en el que se disponen muestras de la forma de dosificación en un matraz disoette de tipo 2 de la USP que contiene 900 ml de una solución receptora a 37°C que simula los contenidos del intestino delgado, pero con un tensioactivo añadido para proporcionar un sumidero para el fármaco. Preferiblemente la solución receptora está constituida por KH_2PO_4 6 mM, NaCl 30 mM, KCl 60 mM y 27 ml de monooleato de polioxietilensorbitán (Tween 80) y pH 8,6. Las formas de dosificación se disponen en un soporte de alambre como anteriormente, y la solución receptora se agita a 50 rpm. Las muestras de la solución receptora se toman a intervalos periódicos, y la concentración de fármaco se analiza mediante HPLC.

Como alternativa, puede utilizarse un ensayo *in vivo* para determinar si una forma de dosificación proporciona un perfil de liberación de fármaco dentro del alcance de la presente invención. Sin embargo, debido a las dificultades y complejidad inherentes al procedimiento *in vivo*, se prefieren utilizar procedimientos *in vitro* para evaluar las formas de dosificación, aunque el entorno de uso último es a menudo el tracto GI. Las formas de dosificación se dosifican a un grupo de sujetos de ensayo, tales como seres humanos, y se controla la liberación de fármaco y la absorción de fármaco (1) extrayendo periódicamente sangre y midiendo la concentración de fármaco en el suero o el plasma o (2) midiendo la cantidad de fármaco restante en la forma de dosificación después de su salida por el ano (fármaco residual) o (3) tanto (1) como (2). En el segundo procedimiento, el fármaco residual se mide recuperando el comprimido tras la salida del ano del sujeto de ensayo y midiendo la cantidad de fármaco restante en la forma de dosificación utilizando el mismo procedimiento descrito anteriormente para el ensayo residual *in vitro*. La diferencia entre la cantidad de fármaco en la forma de dosificación original y la cantidad de fármaco residual es una medida de la cantidad de fármaco liberada durante el tiempo de tránsito boca a ano. Este ensayo tiene una utilidad limitada, puesto que proporciona sólo un momento de liberación de fármaco, pero es útil para demostrar la correlación entre la liberación *in vitro* e *in vivo*.

En un procedimiento de control *in vivo* de la liberación y absorción del fármaco, se representa la concentración de fármaco en suero o plasma en las ordenadas (eje y) frente al tiempo de toma de muestra de sangre en las abscisas (eje x). Los datos pueden analizarse después para determinar las velocidades de liberación de fármaco utilizando cualquier análisis convencional, tal como los análisis Wagner-Nelson o Loo-Riegelman. Véase también “Pharmacokinetics: Processes and Mathematics”, (ACS Monograph 185, Amer. Chem. Soc., Washington, D.C., 1986). El tratamiento de los datos de esta manera proporciona un perfil de liberación del fármaco *in vivo*. Las formas de dosificación de la presente invención liberan el CETPI lentamente al entorno de uso. Como se utiliza aquí y en las reivindicaciones, la velocidad media de liberación del CETPI por hora durante un periodo de tiempo está definida como el % en peso de CETPI presente en la forma de dosificación liberado durante el periodo de tiempo dividido entre la duración (en horas) del

periodo de tiempo. Por ejemplo, si la forma de dosificación libera un 80% en peso del CETPI presente inicialmente en la forma de dosificación en 16 horas, la velocidad media de liberación del CETP es de 5% en peso/hora (80% en peso/16 horas). Las velocidades medias de liberación del CETPI de una forma de dosificación pueden determinarse utilizando los ensayos *in vitro* o *in vivo* descritos anteriormente.

Las formas de dosificación de LC de la presente invención liberan CETPI a una velocidad que es más lenta que la velocidad de liberación proporcionada por una forma de dosificación de liberación inmediata (LI). Por “forma de dosificación de liberación inmediata”, se indica una forma de dosificación que libera un 80% en peso del CETPI presente inicialmente en la forma de dosificación en 1 hora o menos después de la introducción en un entorno de uso. Por tanto, una forma de dosificación de LI libera CETPI a una velocidad media de 80% en peso/hora.

Preferiblemente, las formas de dosificación de la presente invención liberan CETPI a una velocidad media que es de aproximadamente 40% en peso/hora o menor, más preferiblemente de aproximadamente 30% en peso/hora o menor, y aún más preferiblemente de aproximadamente 25% en peso/hora o menor. Sin embargo, la liberación de CETPI de la forma de dosificación no debe ser demasiado lenta. Por tanto, se prefiere también que las formas de dosificación de LC de la presente invención liberen el CETPI a una velocidad media que sea aproximadamente de 2,5% en peso/hora o mayor, preferiblemente aproximadamente 3% en peso/hora o mayor, más preferiblemente de aproximadamente 3,5% en peso/hora o mayor, lo más preferiblemente de aproximadamente 4% en peso/hora o mayor.

En un aspecto separado, la forma de dosificación de LC proporciona una liberación controlada respecto de una forma de dosificación de liberación controlada constituida por una cantidad equivalente del CETPI en la misma forma de solubilidad potenciada dosificada en forma de un polvo para constitución oral. En una realización, la forma de dosificación de LC tiene un tiempo para alcanzar la concentración máxima de fármaco ($T_{\text{máx}}$) en el entorno de uso *in vivo* después de la administración que es al menos 1,25 veces más largo que el de la forma de dosificación control de liberación inmediata, preferiblemente al menos 2 veces más largo y más preferiblemente al menos 3 veces más largo. Además, la concentración máxima de fármaco en el entorno de uso *in vivo* ($C_{\text{máx}}$) es menor o igual que el 80%, y puede ser menor o igual que el 65%, o incluso menor o igual que el 50% de la $C_{\text{máx}}$ proporcionada por la forma de dosificación control de liberación inmediata. Tanto la $T_{\text{máx}}$ como la $C_{\text{máx}}$ pueden compararse en estado alimentado o en ayunas, y la forma de dosificación de LC satisface los criterios anteriores para al menos uno, y preferiblemente ambos, estados alimentado y en ayunas.

En otro aspecto separado, la forma de dosificación de LC proporciona una mejora de la biodisponibilidad en comparación con la forma de dosificación de liberación inmediata. La forma de dosificación de LC, cuando se dosifica por vía oral a un ser humano u otro animal, proporciona un área bajo la curva (AUC) de la concentración de fármaco en la sangre que es al menos aproximadamente 1,25 veces, preferiblemente al menos aproximadamente 2 veces, y más preferiblemente al menos aproximadamente 3 veces, la observada cuando se dosifica una composición control de dosificación inmediata. Se observa que dichas composiciones puede decirse también que tienen una biodisponibilidad relativa de aproximadamente 1,25 veces a aproximadamente 3 veces la de la composición control. La biodisponibilidad relativa puede compararse en estado alimentado o en ayunas, y satisface los criterios anteriores en al menos uno, y preferiblemente ambos, estados alimentado y en ayunas.

Las biodisponibilidad relativa del fármaco en las formas de dosificación puede ensayarse *in vivo* o *in vitro* en animales o seres humanos utilizando procedimiento convencionales para realizar dicha determinación. Puede utilizarse un ensayo *in vivo*, tal como un estudio cruzado, para determinar si una composición proporciona una biodisponibilidad relativa potenciada en comparación con una composición control como se ha descrito anteriormente. En un estudio cruzado *in vivo*, se dosifica una composición de ensayo a la mitad de un grupo de sujetos de ensayo y, después de un periodo de eliminación apropiado (por ejemplo una semana), se dosifican los mismos sujetos con una composición control. La otra mitad del grupo se dosifica primero con la composición control, seguida de la composición de ensayo. La biodisponibilidad relativa se mide como el área bajo la curva (AUC) de la concentración en la sangre (suero o plasma) frente al tiempo determinada para el grupo de ensayo dividida entre el AUC en la sangre proporcionada por la composición control. Preferiblemente, esta relación ensayo/control se determina para cada sujeto, y después las relaciones se promedian para todos los sujetos en el estudio. Las determinaciones *in vivo* del AUC pueden realizarse representando la concentración de fármaco en suero o plasma en el eje de ordenadas (eje y) frente al tiempo en el eje de abscisas (eje x). Para facilitar la dosificación, puede utilizarse un vehículo de dosificación para administrar la dosis. El vehículo de dosificación es preferiblemente agua, pero puede contener también otros materiales para suspender la composición de ensayo o control, con la condición de que estos materiales no disuelvan la composición ni cambien la solubilidad del fármaco *in vivo*.

Las composiciones de la presente invención pueden utilizarse para tratar cualquier estado patológico que esté sujeto a tratamiento mediante la administración de un inhibidor de CETP.

Un aspecto de esta invención es dirigido a una composición de la presente invención para usar en el tratamiento de aterosclerosis en un mamífero (incluyendo un ser humano).

Aún otro aspecto de esta invención está dirigido a una composición de la presente invención para usar en el tratamiento de enfermedad vascular periférica en un mamífero (incluyendo un ser humano).

ES 2 309 294 T3

Aún otro aspecto de esta invención está dirigido a una composición de la presente invención para usar en el tratamiento de dislipidemia en un mamífero (incluyendo un ser humano).

5 Aún otro aspecto de esta invención está dirigido a una composición de la presente invención para usar en el tratamiento de hiperbetalipoproteinemia en un mamífero (incluyendo un ser humano).

Aún otro aspecto de esta invención está dirigido a una composición de la presente invención para usar en el tratamiento de hipoalfalipoproteinemia en un mamífero (incluyendo un ser humano).

10 Aún otro aspecto de esta invención está dirigido a una composición de la presente invención para usar en el tratamiento de hipercolesterolemia en un mamífero (incluyendo un ser humano).

Aún otro aspecto de esta invención está dirigido a una composición de la presente invención para usar en el tratamiento de hipertrigliceridemia en un mamífero (incluyendo un ser humano).

15 Aún otro aspecto de esta invención está dirigido a una composición de la presente invención para usar en el tratamiento de hipercolesterolemia familiar en un mamífero (incluyendo un ser humano).

20 Aún otro aspecto de esta invención está dirigido a una composición de la presente invención para usar en el tratamiento de trastornos cardiovasculares en un mamífero (incluyendo un ser humano).

Aún otro aspecto de esta invención está dirigido a una composición de la presente invención para usar en el tratamiento de angina en un mamífero (incluyendo un ser humano).

25 Aún otro aspecto de esta invención está dirigido a una composición de la presente invención para usar en el tratamiento de isquemia en un mamífero (incluyendo un ser humano).

Aún otro aspecto de esta invención está dirigido a una composición de la presente invención para usar en el tratamiento de isquemia cardiaca en un mamífero (incluyendo un ser humano).

30 Aún otro aspecto de esta invención está dirigido a una composición de la presente invención para usar en el tratamiento de apoplejía en un mamífero (incluyendo un ser humano).

35 Aún otro aspecto de esta invención está dirigido a una composición de la presente invención para usar en el tratamiento de infarto de miocardio en un mamífero (incluyendo un ser humano).

Aún otro aspecto de esta invención está dirigido a una composición de la presente invención para usar en el tratamiento de lesión por reperfusión en un mamífero (incluyendo un ser humano).

40 Aún otro aspecto de esta invención está dirigido a una composición de la presente invención para usar en el tratamiento de reestenosis angioplástica en un mamífero (incluyendo un ser humano).

Aún otro aspecto de esta invención está dirigido a una composición de la presente invención para usar en el tratamiento de hipertensión en un mamífero (incluyendo un ser humano).

45 Aún otro aspecto de esta invención está dirigido a una composición de la presente invención para usar en el tratamiento de complicaciones vasculares de la diabetes en un mamífero (incluyendo un ser humano).

50 Aún otro aspecto de esta invención está dirigido a una composición de la presente invención para usar en el tratamiento de la obesidad en un mamífero (incluyendo un ser humano).

Aún otro aspecto de esta invención está dirigido a una composición de la presente invención para usar en el tratamiento de endotoxemia en un mamífero (incluyendo un ser humano).

55 Ejemplos

Ejemplos 1-2

60 Los ejemplos 1-2 demuestran la utilidad de las dispersiones amorfas de la presente invención con un inhibidor de CETP, el éster etílico del ácido [2*R*,4*S*]-4-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)metoxycarbonilamino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2*H*-quinolin-1-carboxílico ("Fármaco A"), que tiene una solubilidad acuosa < 1 µg/ml, y un valor de Clog P de 7,5. (Clog P es el logaritmo del coeficiente de reparto octanol-agua calculado). Para preparar el ejemplo 1, se preparó una dispersión sólida amorfa de 25% en peso de Fármaco A y 75% en peso de polímero mezclando el Fármaco A en el disolvente acetona junto con una calidad "fina media" (AQUOT-MF) del polímero éster celulósico HPMCAS (fabricado por Shin Etsu) para formar una solución. La solución comprendía 2,5% en peso de Fármaco A, 7,5% en peso de HPMCAS y 90% en peso de acetona. Esta solución se secó después por pulverización dirigiendo un pulverizador de atomización que utilizaba una tobera de pulverización de mezcla externa de doble corriente a 2,7 bar (270 kPa) a una

ES 2 309 294 T3

velocidad de alimentación de 150 g/min a la cámara de acero inoxidable de un secador por pulverización Niro PSD1, mantenida a una temperatura de 155°C a la entrada y 70°C a la salida. Los parámetros de la preparación se resumen en la Tabla 1. La dispersión secada por pulverización sólida amorfa resultante se recogió mediante un ciclón y después se secó en un secador en bandeja de disolvente Gruenberg, extendiendo las partículas secadas por pulverización sobre bandejas recubiertas de polietileno hasta una profundidad de no más de 1 cm, y secando después a 40°C durante 24 horas.

El ejemplo 2 se preparó siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 1, excepto que la dispersión contenía 10% en peso de Fármaco A y la solución de pulverización comprendía 1,0% en peso de fármaco A, 9,0% en peso de HPMCAS-MF y 90% en peso de acetona. Los parámetros de la preparación se resumen en la Tabla 1.

TABLA 1

Ejemplo	Masa Fármaco A (g)	Polímero soluble en agua	Masa polímero (g)	Disolvente	Masa disolvente (g)	Dispositivo de pulverización
1	100	HPMCAS-MF	300	Acetona	3600	PSD-1
2	100	HPMCAS-MF	900	Acetona	9000	PSD-1
Control 1	0,0018	Ninguno	-	-	-	-

La composición comparativa control 1 estaba constituida por 1,8 mg de la forma cristalina del Fármaco A solo.

Ejemplo 3

Las dispersiones secadas por pulverización de los ejemplos 1 y 2 se evaluaron en un ensayo de disolución *in vitro* utilizando un procedimiento de microcentrifuga. En este ensayo, se añadió la dispersión secada por pulverización a un tubo de microcentrifuga para una dosis de Fármaco A de aproximadamente 1000 µg/ml (7,2 mg para el ejemplo 1, 18 mg para el ejemplo 2). El tubo se dispuso en un baño de sonicación a 37°C, y se añadieron 1,8 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) a pH 6,5 y 290 mOsm/kg. Las muestras se mezclaron rápidamente utilizando un mezclador con vórtex durante aproximadamente 60 segundos. Las muestras se centrifugaron a 13.000 G a 37°C durante 1 minuto. La solución sobrenadante resultante se muestreó después y se diluyó 1:6 (en volumen) con metanol, y después se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Los contenidos de los tubos se mezclaron en el mezclador con vórtex y se dejaron reposar a 37°C hasta tomar la siguiente muestra. Se recogieron muestras a 4, 10, 20, 40, 90 y 1200 minutos. Las concentraciones de fármaco obtenidas en estas muestras se muestran en la Tabla 2.

Para el control 1, se realizó un ensayo de disolución *in vitro* utilizando los procedimientos descritos anteriormente, excepto que se utilizaron 1,8 mg de Fármaco A cristalino. Las concentraciones de fármaco obtenidas en los ensayos de disolución *in vitro* se muestran en la Tabla 2.

ES 2 309 294 T3

TABLA 2

Ejemplo	Tiempo (minutos)	Concentración de Fármaco A ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ($\mu\text{g/ml} \times \text{min}$)
1	0	0	0
	4	328	660
	10	701	3.700
	20	781	11.200
	40	805	27.000
	90	780	66.600
	1200	439	743.200
2	0	0	0
	4	925	1.900
	10	923	7.400
	20	910	16.600
	40	890	34.600
	90	858	78.300
	1200	623	900.200
Control 1	0	0	0
	4	<1	<2
	10	<1	<8
	20	<1	<18
	40	<1	<38
	90	<1	<88
	1200	<1	<1.200

Los resultados de los ensayos de disolución para los ejemplos 1 y 2 y el control 1 se resumen en la Tabla 3, que muestra la concentración máxima de Fármaco A en solución durante los primeros 90 minutos del ensayo ($C_{\text{máx},90}$), el área bajo la curva de la concentración acuosa frente al tiempo después de 90 minutos (AUC_{90}) y la concentración a los 1.200 minutos (C_{1200}).

TABLA 3

Ejemplo	Polímero soluble en agua	Conc. de Fármaco A en la dispersión (% en peso)	Solución receptora	$TC_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{\text{máx},90}$ ($\mu\text{g/ml}$)	AUC_{90} ($\mu\text{g/ml} \times \text{min}$)	C_{1200} ($\mu\text{g/ml}$)
1	HPMCAS-MF	25	PBS	994	805	66.600	439
2	HPMCAS-MF	10	PBS	988	925	78.300	623
Control 1	Ninguno (fármaco cristalino)	NA	PBS	1000	<1	<88	<1

Los resultados resumidos en la Tabla 3 anterior muestran que los resultados de disolución para los composiciones de los ejemplos 1 y 2 eran mucho mejores que los del fármaco cristalino solo, proporcionando valores de $C_{\text{máx},90}$ que eran 805 veces y 925 veces mayores que los del fármaco cristalino (control 1), respectivamente, y valores de AUC_{90} que eran 756 veces y 889 veces mayores que los del fármaco cristalino (control 1), respectivamente. Las medidas exactas de la solubilidad del Fármaco A cristalino proporcionan un valor de aproximadamente $0,01 \mu\text{g/ml}$. Por tanto, la $C_{\text{máx},90}$ real para el Fármaco A en el control 1 se cree que es de aproximadamente $0,01 \mu\text{g/ml}$. Utilizando este valor, las composiciones de los ejemplos 1 y 2 proporcionaron valores de $C_{\text{máx},90}$ que eran de aproximadamente 80.000 veces a 92.500 veces mayores que los del fármaco cristalino, y valores de AUC_{90} que eran de aproximadamente 70.000 a 80.000 veces mayores que los del fármaco cristalino, respectivamente.

Ejemplo 4

Se utilizó el siguiente proceso para formar una dispersión secada por pulverización que contenía 25% en peso de Fármaco A y 75% en peso de HPMCAS-HG. En primer lugar, se formó una solución de pulverización de 10.000 g que contenía 2,5% en peso de Fármaco A, 7,5% en peso de HPMCAS-MG y 90% de acetona de la siguiente manera. Se combinaron HPMCAS-MG y acetona en un recipiente y se mezclaron durante al menos 2 horas, permitiendo que se disolviera la HPMCAS. La mezcla resultante tenía un ligero velo después de haber añadido la cantidad total de polímero. A continuación, se añadió directamente el Fármaco A a esta mezcla y la mezcla se agitó durante 2 horas adicionales. Se filtró después esta mezcla pasándola a través de un filtro con un tamaño de tamiz de $250 \mu\text{m}$ para eliminar cualquier material insoluble grande de la mezcla, formando así la solución de pulverización.

La dispersión de secado por pulverización se formó después utilizando el siguiente procedimiento. La solución de pulverización se bombeó utilizando una bomba a alta presión (un bomba de engranajes a alta presión Zenith Z-Drive 2000), a un secador por pulverización (un secador por pulverización portátil Niro con un recipiente de proceso de la alimentación líquida) ("PSD-1"), dotado de una tobera de presión (tobera y cuerpo de presión de Spraying Systems) (SK 71-16). El PSD-1 estaba dotado de una extensión de 22,86 cm de la cámara. La extensión de 22,86 cm de la cámara se añadió al secador por pulverización para aumentar la longitud vertical del secador. La longitud añadida aumentó el tiempo de residencia en el secador, lo que permitió que el producto se secara antes de alcanzar la sección inclinada del secador por pulverización. El secador por pulverización estaba dotado también de un medio dispersor de gas para la introducción del gas de secado en la cámara de secado por pulverización. El medio dispersor de gas estaba constituido por una placa que se coextendía por el interior de la cámara de secado (de aproximadamente 0,8 m de diámetro) y que llevaba una multiplicidad de perforaciones de 1,7 mm que ocupaban aproximadamente un 1% del área superficial de la placa. Las perforaciones estaban distribuidas uniformemente por toda la placa, excepto que la densidad de las perforaciones en los 0,2 m centrales de la placa difusora era aproximadamente un 40% de la densidad de las perforaciones en la parte externa de la placa difusora. El uso de la placa difusora dio como resultado un flujo pistón organizado de gas de secado a través de la cámara de secado y redujo drásticamente la recirculación de producto dentro del secador. La tobera se dispuso nivelada con la placa difusora de gas durante la operación. La solución de pulverización se bombeó al secador por pulverización aproximadamente a 195 g/min a una presión de aproximadamente 690 kPa. El gas de secado (por ejemplo nitrógeno) se liberó por la placa difusora de gas a una temperatura de entrada de aproximadamente 106°C . El disolvente evaporado y el gas de secado húmedo salieron del secador a una temperatura de $45 \pm 4^{\circ}\text{C}$. La dispersión secada por pulverización formada mediante este proceso se recogió en un ciclón, y tenía un volumen específico bruto de aproximadamente $5 \text{ cm}^3/\text{g}$, con un diámetro medio de partícula de aproximadamente $80 \mu\text{m}$. La concentración de acetona residual en la dispersión era de un 3% en peso.

La dispersión formada utilizando el procedimiento anterior se secó posteriormente utilizando un secador en bandeja de convección de un paso Gruenberg operando a 40°C durante 25 horas. Después del secado, la dispersión se equilibró con aire y humedad ambientales (por ejemplo, $20^{\circ}\text{C}/50\%$ de HR).

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 309 294 T3

Las propiedades de la dispersión después del secado secundario eran las siguientes:

TABLA 4

Propiedades en bruto (después del secado secundario)	Bandeja secada a 40°C
Volumen específico bruto (cm ³ /g)	5,0
Volumen específico empaquetado (cm ³ /g)	3,2
Diámetro medio de partícula (µm)	80
D ₁₀ , D ₅₀ , D ₉₀ (µm)	25, 73, 143
Intervalo (D ₉₀ -D ₀)/D ₅₀	1,60
*10% en volumen de las partículas tenía un diámetro que era menor que D ₁₀ ; 50% en volumen de las partículas tenía un diámetro que era menor que D ₅₀ y 90% en volumen de las partículas tenía un diámetro que era menor que D ₉₀ .	

Ejemplo 5

Este ejemplo demuestra la liberación controlada de una dispersión sólida amorfa del Fármaco A utilizando una forma de dosificación de liberación controlada de comprimido osmótico bicapa de la presente invención.

Preparación de la dispersión

Se preparó una dispersión sólida amorfa de Fármaco A en HPMCAS utilizando los procedimientos descritos en el ejemplo 4 con las siguientes excepciones. La solución de pulverización estaba constituida por un 2,3% en peso de Fármaco A, 6,8% en peso de HPMCAS-MG y 90,9% en peso de acetona. La solución de pulverización se bombeó a un secador por pulverización a 185 g/min a una presión de aproximadamente 1553 kPa. Se circuló el gas de secado (nitrógeno) a través de la placa difusora a una temperatura de entrada de aproximadamente 96°C. El disolvente evaporado y el gas de secado húmedo salieron del secador por pulverización a una temperatura de 33°C. La dispersión sólida amorfa secada por pulverización formada mediante este proceso se recogió en un ciclón.

La dispersión sólida amorfa formada utilizando el procedimiento anterior se secó posteriormente utilizando un secador en bandeja de convección en un paso Gruenberg a 40°C durante aproximadamente 3 horas. Después del secado, la dispersión se equilibró después con aire y humedad ambientales (por ejemplo 20°C/50% de HR).

Preparación de la composición que contiene fármaco

Para formar la composición que contiene fármaco se mezclaron los siguientes materiales: 48% en peso de dispersión de Fármaco A (25% en peso de Fármaco A/HPMCAS), 23% en peso de poli(óxido de etileno) (PEO) con un peso molecular medio de 600.000, 23% en peso de xilitol (nombre comercial XYLITAB 200), 5% en peso de glicolato sódico de almidón (nombre comercial EXPLOTAB) y 1% en peso de estearato de magnesio. Los ingredientes de la composición que contiene fármaco se combinaron en primer lugar sin el estearato de magnesio y se mezclaron durante 20 minutos en un mezclador TURBULA. Esta mezcla se impulsó a través de un tamiz (tamaño de tamiz de 0,165 cm), después se mezcló de nuevo durante 20 minutos en el mismo mezclador. A continuación, se añadió estearato de magnesio y la composición que contiene fármaco se mezcló de nuevo durante 4 minutos en el mismo mezclador.

Preparación de la composición hinchable con agua

Para formar la composición hinchable con agua, se mezclaron los siguientes materiales: 75% en peso de croscarmelosa de sodio (nombre comercial AcDiSol), 24,4% en peso del auxiliar de compresión celulosa microcristalina silicificada (nombre comercial PROSOLV 90), 0,5% en peso de estearato de magnesio y 0,1% en peso de rojo Lake n° 40. Se combinaron AcDiSol y PROSOLV y se mezclaron durante 20 minutos en un mezclador TURBULA. A continuación, se mezclaron conjuntamente estearato de magnesio y colorante rojo Lake. Todos los ingredientes se impulsaron a través de un tamiz (tamaño de tamiz de 0,084 cm), después se mezclaron de nuevo durante 20 minutos en el mismo mezclador.

Preparación de los núcleos de comprimido

Se formaron núcleos de comprimidos disponiendo 375 mg de la composición que contiene fármaco en un troquel cóncavo redondo (SRC) estándar de 1,032 cm e igualando suavemente con la prensa. Después, se dispusieron 125 mg de la composición hinchable con agua en el troquel sobre la composición que contiene fármaco. El núcleo de comprimido se comprimió después a una dureza de aproximadamente 14 kilopondios (Kp). El núcleo de comprimido bicapa resultante tenía un peso total de 500 mg y contenía un total de 9,0% en peso de Fármaco A (45 mg), 27,0% en peso de HPMCAS-MG, 17,25% en peso de XYLITAB 200, 17,25% en peso de PEO 600.000, 3,75% en peso de EXPLOTAB, 18,75% en peso de AcDiSol, 6,1% en peso de PROSOLV 90, 0,87% en peso de estearato de magnesio y 0,03% en peso de colorante rojo Lake.

Aplicación del recubrimiento

Los recubrimientos se aplicaron en un dispositivo de recubrimiento en cubetas Vector LDCS-20. La solución de recubrimiento contenía acetato de celulosa (CA 398-10 de Eastman Fine Chemical, Kingsport, Tennessee), polietilenglicol (PEG 3350, Union Carbide), agua y acetona en una relación en peso de 3,5/1,5/3/92 (en % en peso). El caudal de entrada del gas de secado calentado del dispositivo de recubrimiento en cubeta se fijó a 0,345 m³/min, con la temperatura de salida fijada a 25°C. Se utilizó nitrógeno a 173 kPa para atomizar la solución de recubrimiento desde la tobera de pulverización, con una distancia de tobera a lecho de 5,08 cm. La rotación de la cubeta se fijó a 20 rpm. Los comprimidos así recubiertos se secaron a 50°C en una estufa de convección. El peso de recubrimiento seco final era un 15% en peso del núcleo de comprimido. Se practicó después mecánicamente un orificio de 900 µm de diámetro en el recubrimiento en el lado de composición que contiene fármaco del comprimido para proporcionar un puerto de liberación por comprimido.

*Ejemplo 5A**Ensayos de disolución in vitro*

Se realizaron ensayos *in vitro* utilizando tanto análisis directo como residual del fármaco. Se dispuso primero una muestra de la forma de dosificación en un matraz disoette de tipo 2 de la USP que contenía 1000 ml de una solución tampón que simulaba los contenidos del intestino delgado (KH₂PO₄ 50 mM, pH 6,8, 37°C). En los matraces, la forma de dosificación se dispuso en un soporte de alambre para mantener la forma de dosificación apartada del fondo del matraz, de modo que todas sus superficies están expuestas a la solución de liberación móvil, y las soluciones se agitaron utilizando palas a una velocidad de 75 rpm. En cada intervalo de tiempo, se extrajo una sola forma de dosificación de la solución, se lavó el material liberado de la superficie, se cortó la forma de dosificación en dos y se dispuso en una solución de recuperación de la siguiente manera. Durante las primeras dos horas, el comprimido se agitó en 25 ml de acetona para disolver el recubrimiento del comprimido. A continuación, se añadieron 125 ml de metanol y se continuó la agitación durante una noche a temperatura ambiente para disolver el fármaco restante en la forma de dosificación. Se extrajeron aproximadamente 2 ml de la solución y se centrifugaron, se añadieron 250 µl de sobrenadante a un vial de HPLC y se diluyeron con 750 µl de metanol. El fármaco residual se analizó mediante HPLC a una absorbancia UV de 256 nm utilizando una columna Waters Symmetry C8 y una fase móvil constituida por 15% (de H₃PO₄ al 0,2%)/85% de metanol. La concentración de fármaco se calculó comparando la absorbancia UV de muestras con la absorbancia de patrones de fármaco. La cantidad de fármaco restante en los comprimidos se restó del fármaco total presente inicialmente en el comprimido para obtener la cantidad liberada en cada intervalo de tiempo. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

TABLA 5

Tiempo (horas)	Análisis de Fármaco A residual (mg liberados)	Análisis de Fármaco A residual (% en peso liberado)
0	0	0
16	19	43
12	36	80
20	41	92

Los datos demuestran que la forma de dosificación proporcionaba la liberación controlada del Fármaco A, liberando un 80% en peso del fármaco durante un periodo de 12 horas.

Ejemplo 5B

Ensayos in vivo

Se ensayaron las formas de dosificación de liberación controlada en ensayos *in vivo* utilizando perros Beagle macho. Se dosificó cada perro con dos de los comprimidos del ejemplo 5, dando como resultado una cantidad total dosificada de 90 mgA de Fármaco A. Para un conjunto de 6 perros, los perros se hicieron ayunar durante al menos 12 horas antes de la dosificación. Para otro conjunto de 6 perros, los perros se alimentaron con una comida antes de la dosificación. Se tomaron muestras de sangre de 6 ml de la vena yugular utilizando un tubo separador de suero de plasma que contenía heparina de sodio con una aguja de calibre 20 a 0, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 y 28 horas después de la dosificación. Las muestras se agitaron en una centrífuga refrigerada (5°C) a 3000 rpm durante 5 minutos. Las muestras de plasma resultantes se vertieron en 2 ml de tubos criogénicos de plástico y se almacenaron en un congelador (-20°C) 0,5 horas después del tiempo de muestreo. Se analizó después en las muestras el Fármaco A utilizando un procedimiento de HPLC.

Para el control 1, se dosificaron 90 mgA de Fármaco A cristalino en forma de un polvo oral para constitución (POC) de la siguiente manera. El POC se dosificó en forma de una suspensión en una solución que contenía 0,5% en peso de Methocel® (Dow Chemical Co.) y se preparó de la siguiente manera. En primer lugar, se pesaron 7,5 g de Methocel® y se añadieron lentamente a aproximadamente 490 ml de agua a 90°-100°C formando una suspensión de Methocel®. Después de añadir todo el Methocel®, la suspensión se dispuso en un vaso de agua con hielo. A continuación, se añadieron 1000 ml de agua helada con agitación. Cuando se suspendió todo el Methocel®, se añadieron 2,55 g de Tween 80 y la mezcla se agitó hasta que se disolvió toda. Se dispuso después una muestra de 400 ml de esta solución en un recipiente de 500 ml. A continuación, se añadieron 90 mgA de Fármaco A cristalino a un mortero. Se añadieron aproximadamente 20 ml de la suspensión de Methocel® al mortero, y se molió la mezcla de fármaco con un almirez hasta que se formó una suspensión uniforme. Se añadió gradualmente la suspensión de Methocel® adicional con molido hasta que los 400 ml de muestra de solución en suspensión de Methocel® estuvieron en el mortero. La suspensión se transfirió después de nuevo al recipiente de 500 ml.

Como en el control 2, se preparó un POC como anteriormente utilizando 90 mgA de la dispersión descrita en el ejemplo 4.

La Tabla 6 resume los resultados de estos ensayos, que muestran que las formas de dosificación del ejemplo 5 proporcionaron una liberación controlada del Fármaco A. Las formas de dosificación del ejemplo 5 proporcionaron una $T_{\max}$ que era significativamente más larga que la proporcionada por cualquiera de los controles de liberación inmediata. Además, los valores de $C_{\max}$ obtenidos con las formas de dosificación de liberación controlada del ejemplo 5 fueron menores que los correspondientes valores de $C_{\max}$ obtenidos con el POC del ejemplo 4. Adicionalmente, las formas de dosificación del ejemplo 5 proporcionaron una potenciación de la concentración del Fármaco A frente al control cristalino.

TABLA 6

Forma de dosificación	Estado	AUC _{0-24h} (ng x h/ml)	C _{máx} (ng/ml)	T _{máx} (h)
Ejemplo 5	Ayunas (N= 6)	4209±3088	376±225	15,3±8,5
	Alimentado (N= 6)	5623±1774	535±85	9,3±3,0
Control 1 (Fármaco A cristalino)	Ayunas (N= 6)	<LOQ*	<LOQ	<LOQ
	Alimentado (N= 6)	928±641	191±55	2,3±1,3
Control 2 (dispersión del ejemplo 4 en forma de POC)	Ayunas (N= 6)	1725±780	481±179	1,4±1,1
	Alimentado (N= 6)	6673±1255	1281±610	1,0±0
*LOQ= nivel de cuantificación				

Ejemplo 6-8

Estos ejemplos demuestran la liberación controlada de una dispersión amorfa del Fármaco A en un polímero potenciador de la concentración a partir de una forma de dosificación de matriz erosionable de la presente invención.

ES 2 309 294 T3

Se formaron comprimidos de matriz que contenían 90 mgA de Fármaco A combinando una dispersión sólida amorfa de 25% en peso de Fármaco A en 75% en peso de HPMCAS-MG (preparada utilizando un proceso similar a los procesos descritos en el ejemplo 4), hidroxipropilmetilcelulosa (METHOCEL K100LV), xilitol (XYLITAB 200) y estearato de magnesio, utilizando el siguiente proceso. En primer lugar, se combinaron 7,5 g de Fármaco A en HPMCAS-MG al 25% en peso, 3,375 g de METHOCEL y 3,975 g de XYLITAB y se mezclaron durante 20 minutos en un mezclador TURBULA. Esta mezcla se impulsó a través de un tamiz de malla 20, y se mezcló después de nuevo durante 20 minutos en el mismo mezclador. A continuación, se añadieron 0,15 g de estearato de magnesio y la composición se mezcló de nuevo durante 4 minutos en el mismo mezclador. Se formaron después los núcleos de comprimidos disponiendo 720 mg de esta mezcla en un troquel de comprimido (0,0084 x 1,673 cm) y comprimiendo a una dureza de aproximadamente 8 Kp. La tabla 7 resumen la composición de los comprimidos del ejemplo 6. Los comprimidos de los ejemplos 7 y 8 se prepararon utilizando el mismo proceso, pero con las composiciones mostradas en la tabla 7. Cada una de las formas de dosificación de los ejemplos 6, 7 y 8 contenía 90 mgA de Fármaco A.

TABLA 7

Ejemplo	Composición (% en peso)			
	Dispersión (25% de fármaco A/75% de HPMCAS-MG)	METHOCEL	XYLITAB	Estearato de magnesio
Ejemplo 6	50,0	22,5	26,5	1,0
Ejemplo 7	50,0	15,0	34,0	1,0
Ejemplo 8	50,0	12,0	37,0	1,0

Los ensayos *in vitro* se realizaron disponiendo una sola forma de dosificación en un matraz dissoette agitado a 50 rpm con 900 ml de solución receptora que contenía KH_2PO_4 6 mM, NaCl 30 mM, KCl 60 mM y 27 ml de monoestearato de polioxietilensorbitán (Tween 80) (pH 6,8, 37°C). El dispositivo automuestreador dissoette extrajo una muestra de la solución receptora a las 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 y 12 horas. Las muestras se centrifugaron durante 1 minuto, se extrajo 0,1 ml de sobrenadante y se dispuso en un vial de HPLC con 0,5 ml de metanol. La concentración de Fármaco A liberado se analizó mediante HPLC. Los resultados se muestran en la Tabla 8.

TABLA 8

Tiempo (horas)	Fármaco A del ejemplo 6 (% en peso liberado)	Fármaco A del ejemplo 7 (% en peso liberado)	Fármaco A del ejemplo 8 (% en peso liberado)
0	0	0	0
1	19,1	26,4	27,7
2	27,3	39,0	45,5
3	34,3	46,4	65,3
4	40,0	55,8	88,7
5	47,0	63,1	99,4
6	51,8	70,4	101,0
7	58,1	77,9	102,2
8	63,9	84,6	101,3
10	71,8	93,0	102,2
12	80,5	102,4	101,4

ES 2 309 294 T3

Los datos demuestran la liberación controlada de una dispersión del Fármaco A a partir de una forma de dosificación de esta invención. El aumento de la cantidad de XYLITAB y la reducción de la cantidad de METHOCEL en los comprimidos dio como resultado una liberación más rápida del Fármaco A. La forma de dosificación del ejemplo 6 liberó un 80% del fármaco en aproximadamente 12 horas, mientras que la forma de dosificación del ejemplo 7 liberó un 80% del fármaco en aproximadamente 7,5 horas, y la forma de dosificación del ejemplo 8 liberó un 80% del fármaco en aproximadamente 3,5 horas.

Ejemplo 9

Se dosificaron 120 mg de Fármaco A a sujetos humanos, se recogió el plasma múltiples veces después de la dosis, se determinaron las concentraciones de Fármaco A en el plasma y se preparó una curva de concentración de Fármaco A en el plasma por dosis única frente al tiempo. Las constantes farmacocinéticas (PK) se derivaron ajustando esta curva a un modelo PK de 2 compartimientos, suponiendo un tiempo de tránsito por el intestino delgado de 4 horas, y un tiempo de vaciado gástrico de 15 min. Las constantes derivadas ajustadas fueron:

K_a de absorción= 2,27 (1/h)

K_{12} = 0,017 (1/h)

K_{21} = 0,002 (1/h)

Eliminación (El)= 13,05 (l/h)

Volumen de distribución (V_d)= 173,7 (l)

La K_{el} (constante de la velocidad de eliminación) se calculó a partir de El/V_d = 0,042 (1/h).

Se utilizó este modelo matemático para explorar las velocidades de entrada de Fármaco A (velocidades de liberación de Fármaco A de las formas de dosificación de Fármaco A de liberación controlada) que cumplirían ciertos criterios *in vivo*. La entrada de fármaco A en el cuerpo se modelizó en forma de una entrada de orden cero (velocidad constante) y, en las tablas inferiores se describe como el tiempo para alcanzar un 80% de liberación del Fármaco A de la forma de dosificación de liberación controlada. Las concentraciones plasmáticas de Fármaco A se calcularon para cada 0,5 horas después de dosificar durante 500 h después de la dosis. Estos datos calculados se superpusieron durante 14 días de dosificación para proporcionar la curva de Fármaco A plasmático frente al tiempo predicha para el día 13 (en estado estacionario). El modelo se desarrolló para velocidades de entrada y dosis de Fármaco A.

Las velocidades de liberación del Fármaco A se describen en términos de la duración de tiempo entre la dosificación de la forma de dosificación a un entorno de uso y el tiempo en el que el 80% del Fármaco A ha dejado la forma de dosificación.

Para la dosificación una vez al día (QD), el modelo se desarrolló utilizando tres suposiciones sobre la biodisponibilidad colónica: la biodisponibilidad colónica es de un 0%, un 30% o un 80% respecto de la biodisponibilidad oral. Es probable que la absorción colónica del Fármaco A sea mala, debido a su baja solubilidad y a la pequeña cantidad de agua disponible en el colon para la disolución del fármaco. Esto se aproximó en el modelo variando la constante de velocidad de absorción colónica. *In vivo* en humanos, las formas de dosificación de LC alcanzan el colon en aproximadamente 4-6 horas después de la dosificación cuando el sujeto está en ayunas, y en aproximadamente 6-8 horas después de la dosificación cuando el sujeto está alimentado, dependiendo del tamaño de la comida. El modelo se desarrolló suponiendo un tiempo de tránsito del intestino delgado de 4 horas y un tiempo de vaciado gástrico de 15 minutos, lo que modeliza la dosificación en estado de ayunas. El modelo supone que la forma de dosificación misma sale del estómago 1 hora después de la dosificación. El modelo puede desarrollarse también con un tiempo de vaciado gástrico más largo, por ejemplo 2-4 horas, para simular la dosificación en el estado alimentado. Los datos modelizados a continuación son para dosificación en estado de ayunas de formas de dosificación del Fármaco A de liberación controlada, a menos que se indique lo contrario.

ES 2 309 294 T3

Se utilizó el modelo para modelizar la dosificación dos veces al día (BID) de dosis de 5-60 mg de Fármaco A, a diversas velocidades de liberación de fármaco a partir de la forma de dosificación de LC. La tabla 9 muestra las dosis y velocidades de liberación que conseguirían concentraciones plasmáticas de Fármaco A mayores que 70 ng/ml durante al menos 12 horas. La tabla 9 muestra también las dosis y velocidades de dosificación que conseguirían una inhibición de un 50% o mayor del CETP plasmático durante al menos 12 horas.

TABLA 9

*Determinación de las dosis y velocidades de liberación de Fármaco A, dosificadas BID que conseguirían concentraciones plasmáticas de Fármaco A mayores que 70 ng/ml y una inhibición de un 50% o mayor de CETP durante al menos aproximadamente 12 horas el día 14 de dosificación.
Se supone que no aparece absorción colónica*

Dosis (mg)	Tiempo para alcanzar un 80% de liberación (h)	¿Conc. plasmática de Fármaco A mayor que 70 ng/ml durante 12 h?	¿Inhibición de CETP plasmático mayor que un 50% durante 12 horas?
5	2	No	No
10	2	Sí	Sí
10	4	Sí	Sí
10	6	No	No
10	8	No	No
30	2	Sí	Sí
30	4	Sí	Sí
30	6	Sí	Sí
30	8	Sí	Sí
40	2	Sí	Sí
40	4	Sí	Sí
40	6	Sí	Sí
40	8	Sí	Sí
60	2	Sí	Sí
60	4	Sí	Sí
60	6	Sí	Sí
60	8	Sí	Sí

ES 2 309 294 T3

El modelo se utilizó para modelizar la dosificación una vez al día de dosis de 10-60 mg de Fármaco A a diversas velocidades de liberación a partir de la forma de dosificación de LC. La tabla 10 muestra las dosis y velocidades de dosificación que conseguirían concentraciones plasmáticas de Fármaco A mayores que 70 ng/ml durante al menos 16 h. La Tabla 10 muestra también las dosis y velocidades de liberación que conseguirían una inhibición de un 50% o mayor del CETP plasmático durante al menos aproximadamente 16 horas. Se supone que la biodisponibilidad colónica es de aproximadamente un 30%.

TABLA 10

*Determinación de las dosis y velocidades de liberación de Fármaco A, dosificadas QD que conseguirían concentraciones plasmáticas de Fármaco A mayores que 70 ng/ml y una inhibición de un 50% o mayor de CETP durante al menos aproximadamente 16 horas el día 14 de dosificación.
Se supone que la constante de biodisponibilidad colónica es de aproximadamente un 30%*

Dosis (mg)	Tiempo para alcanzar un 80% de liberación (h)	¿Conc. plasmática de Fármaco A mayor que 70 ng/ml durante 16 h?	¿Inhibición de CETP plasmático mayor que un 50% durante 16 horas?
10	2	No	No
10	4	No	No
10	6	No	No
10	8	No	No
30	2	Sí	Sí
30	4	Sí	Sí
30	6	Sí	Sí
30	8	Sí	Sí
30	12	No	No
40	2	Sí	Sí
40	4	Sí	Sí
40	6	Sí	Sí
40	8	Sí	Sí
40	12	Sí	Sí
60	2	Sí	Sí
60	4	Sí	Sí
60	6	Sí	Sí
60	8	Sí	Sí
60	12	Sí	Sí
60	18	Sí	Sí

Aunque la modelización en la Tabla 10 se llevó a cabo sólo hasta 60 mg, se deduce que dosis mayores que 60 mg, dosificadas QD con un 80% liberado en 2-18 horas, conseguirán los objetivos de concentración plasmática de Fármaco A e inhibición de CETP de la Tabla 10.

ES 2 309 294 T3

El modelo se utilizó para modelizar dosificaciones una vez al día de dosis de 10-60 mg de Fármaco A a diversas velocidades de liberación a partir de la forma de dosificación de LC. La Tabla 11 muestra las dosis y velocidades de dosificación que conseguirían concentraciones plasmáticas de Fármaco A mayores que 70 ng/ml durante al menos 16 horas. La Tabla 11 muestra también las dosis y velocidades de dosificación que conseguirían una inhibición de CETP plasmático de un 50% o mayor durante al menos aproximadamente 16 horas. Se supone que la constante de biodisponibilidad colónica es de aproximadamente un 80%.

TABLA 11

*Determinación de las dosis y velocidades de liberación de Fármaco A cuando se dosifica QD que conseguirán concentraciones plasmáticas de Fármaco A mayores que 70 ng/ml y una inhibición de CETP de 50% o mayor durante al menos aproximadamente 16 horas el día 14 de dosificación.
Se supone que la constante de biodisponibilidad colónica es de aproximadamente un 80%*

Dosis (mg)	Tiempo para alcanzar un 80% de liberación (h)	¿Conc. plasmática de fármaco A mayor que 70 ng/ml durante 16 h?	¿Inhibición de CETP plasmático mayor que un 50% durante 16 horas?
10	2	No	No
10	4	No	No
10	6	No	No
10	8	No	No
30	2	Sí	Sí
30	4	Sí	Sí
30	6	Sí	Sí
30	8	Sí	Sí
30	12	Sí	Sí
30	16	Sí	Sí
40	2	Sí	Sí
40	4	Sí	Sí
40	6	Sí	Sí
40	8	Sí	Sí
60	2	Sí	Sí
60	4	Sí	Sí
60	6	Sí	Sí
60	8	Sí	Sí

ES 2 309 294 T3

El modelo se utilizó para modelizar la dosificación una vez al día de dosis de 10-60 mg de Fármaco A a diversas velocidades de dosificación a partir de la forma de dosificación de LC. La Tabla 12 muestra las dosis y velocidades de liberación que conseguirían concentraciones plasmáticas de Fármaco A mayores que 70 ng/ml durante al menos 16 horas. La Tabla 12 muestra también las dosis y velocidades de dosificación que conseguirían una inhibición de CETP plasmático de un 50% o mayor durante al menos aproximadamente 16 horas. Se supone que la constante de biodisponibilidad colónica es cero.

TABLA 12

*Determinación de las dosis y velocidades de liberación de Fármaco A, cuando se dosifica QD que conseguirán concentraciones plasmáticas de Fármaco A mayores que 70 ng/ml y una inhibición de CETP de un 50% o mayor durante al menos aproximadamente 16 horas el día 14 de dosificación.
Se supone que la constante de biodisponibilidad colónica es cero*

Dosis (mg)	Tiempo para alcanzar un 80% de liberación (h)	¿Conc. plasmática de Fármaco A mayor que 70 ng/ml durante 16 h?	¿Inhibición de CETP plasmático mayor que un 50% durante 16 horas?
10	2	No	No
10	4	No	No
10	6	No	No
10	8	No	No
30	2	Sí	Sí
30	4	Sí	Sí
30	6	No	No
30	8	No	No
40	2	Sí	Sí
40	4	Sí	Sí
40	6	Sí	Sí
40	8	No	No
40	12	No	No
60	2	Sí	Sí
60	4	Sí	Sí
60	6	Sí	Sí
60	8	Sí	Sí
60	12	No	No
60	18	No	No

ES 2 309 294 T3

El modelo se utilizó para modelizar la dosificación BID de dosis de 10-60 mg de fármaco A a diversas velocidades de dosificación a partir de la forma de dosificación de LC. La tabla 13 muestra las dosis y velocidades de dosificación que conseguirían concentraciones plasmáticas de Fármaco A mayores que 160 ng/ml durante al menos aproximadamente 12 horas. La Tabla 13 muestra también las dosis y velocidades de dosificación que conseguirían una inhibición del CETP plasmático de un 80% o mayor durante al menos aproximadamente 12 horas. Se supone que la constante de biodisponibilidad colónica es cero.

TABLA 13

*Determinación de las dosis y velocidades de liberación de Fármaco A, dosificado BID que conseguirán concentraciones plasmáticas de Fármaco A mayores que 160 ng/ml y una inhibición de CETP de un 80% o mayor durante al menos aproximadamente 12 horas el día 14 de dosificación.
Se supone que la constante de biodisponibilidad colónica es cero*

Dosis (mg)	Tiempo para alcanzar un 80% de liberación (h)	¿Conc. plasmática de Fármaco A mayor que 160 ng/ml durante 12 h?	¿Inhibición de CETP plasmático mayor que un 80% durante 12 horas?
10	2	No	No
10	4	No	No
10	6	No	No
10	8	No	No
30	2	Sí	Sí
30	4	Sí	Sí
30	6	No	No
30	8	No	No
40	2	Sí	Sí
40	4	Sí	Sí
40	6	Sí	Sí
40	8	No	No
60	2	Sí	Sí
60	4	Sí	Sí
60	6	Sí	Sí
60	8	Sí	Sí

ES 2 309 294 T3

El modelo se utilizó para modelizar la dosificación QD de dosis de 10-120 mg de Fármaco A a diversas velocidades de dosificación a partir de la forma de dosificación de LC. La tabla 14 muestra las dosis y velocidades de dosificación que conseguirían concentraciones plasmáticas de Fármaco A mayores que 160 ng/ml durante al menos aproximadamente 16 horas. La Tabla 14 muestra también las dosis y velocidades de dosificación que conseguirían una inhibición del CETP plasmático de un 80% o mayor durante al menos aproximadamente 16 horas. Se supone que la constante de biodisponibilidad colónica es de un 30%.

TABLA 14

*Determinación de las dosis y velocidades de dosificación de Fármaco A, dosificado QD, que conseguirían concentraciones plasmáticas de Fármaco A mayores que 160 ng/ml y una inhibición de CETP de un 80% o mayor durante al menos aproximadamente 16 horas el día 14 de dosificación.
Se supone que la constante de biodisponibilidad colónica es de un 30%*

Dosis (mg)	Tiempo para alcanzar un 80% de liberación (h)	¿Conc. plasmática de fármaco A mayor que 160 ng/ml durante 18 h?	¿Inhibición de CETP plasmático mayor que un 80% durante 16 horas?
10	2	No	No
10	4	No	No
10	6	No	No
10	8	No	No
30	2	No	No
30	4	No	No
30	6	No	No
30	8	No	No
30	12	No	No
40	2	No	No
40	4	No	No
40	6	No	No
40	8	No	No
40	12	No	No
60	2	Sí	Sí
60	4	Sí	Sí
60	6	Sí	Sí
60	8	No	No
60	12	No	No
60	18	No	No
80	2	Sí	Sí
80	12	No	No
100	12	Sí	Sí
100	18	No	No
120	6	Sí	Sí
120	8	Sí	Sí
120	12	Sí	Sí
120	18	Sí	Sí

ES 2 309 294 T3

El modelo se utilizó para modelizar la dosificación QD de dosis de 10-120 mg de Fármaco A a diversas velocidades de dosificación a partir de la forma de dosificación de LC. La tabla 15 muestra las dosis y velocidades de dosificación que conseguirían concentraciones plasmáticas de Fármaco A mayores que 160 ng/ml durante al menos aproximadamente 16 horas. La Tabla 15 muestra también las dosis y velocidades de dosificación que conseguirían una inhibición del CETP plasmático de un 80% o mayor durante al menos aproximadamente 16 horas. Se supone que la constante de biodisponibilidad colónica es de un 80%.

TABLA 15

Determinación de las dosis y velocidades de dosificación de Fármaco A, dosificado QD, que conseguirían concentraciones plasmáticas de Fármaco A mayores que 160 ng/ml y una inhibición de CETP de un 80% o mayor durante al menos aproximadamente 16 horas el día 14 de dosificación. Se supone que la constante de biodisponibilidad colónica es de un 80%

Dosis (mg)	Tiempo para alcanzar un 80% de liberación (h)	¿Conc. plasmática de Fármaco A mayor que 160 ng/ml durante 16 h?	¿Inhibición de CETP plasmático mayor que un 80% durante 16 horas?
10	2	No	No
10	4	No	No
10	6	No	No
10	8	No	No
30	2	No	No
30	4	No	No
30	6	No	No
30	8	No	No
40	2	No	No
40	4	No	No
40	6	No	No
40	8	Sí	Sí
60	2	Sí	Sí
60	4	Sí	Sí
60	6	Sí	Sí
60	8	Sí	Sí
120	6	Sí	Sí
120	8	Sí	Sí

ES 2 309 294 T3

El modelo se utilizó para modelizar la dosificación QD de dosis de 10-120 mg de Fármaco A a diversas velocidades de dosificación a partir de la forma de dosificación de LC. La tabla 16 muestra las dosis y velocidades de dosificación que conseguirían concentraciones plasmáticas de Fármaco A mayores que 160 ng/ml durante al menos aproximadamente 16 horas. La Tabla 16 muestra también las dosis y velocidades de dosificación que conseguirían una inhibición del CETP plasmático de un 80% o mayor durante al menos aproximadamente 16 horas. Se supone que la constante de biodisponibilidad colónica es cero.

TABLA 16

*Determinación de las dosis y velocidades de dosificación de Fármaco A, dosificado QD, que conseguirían concentraciones plasmáticas de Fármaco A mayores que 160 ng/ml y una inhibición de CETP de un 80% o mayor durante al menos aproximadamente 16 horas el día 14 de dosificación.
Se supone que la constante de biodisponibilidad colónica es cero*

Dosis (mg)	Tiempo para alcanzar un 80% de liberación (h)	¿Conc. plasmáticas de Fármaco A mayor que 160 ng/ml durante 16 h?	¿Inhibición de CETP plasmático mayor que un 80% durante 16 horas?
10	2	No	No
10	4	No	No
10	6	No	No
10	8	No	No
30	2	No	No
30	4	No	No
30	6	No	No
30	8	No	No
40	2	No	No
40	4	No	No
40	6	No	No
40	8	No	No
60	2	Sí	Sí
60	4	Sí	Sí
60	6	No	No
60	8	No	No
80	2	Sí	Sí
80	4	Sí	Sí
80	6	Sí	Sí
80	8	No	No
120	2	Sí	Sí
120	4	Sí	Sí
120	6	Sí	Sí
120	8	Sí	Sí

ES 2 309 294 T3

El modelo se utilizó para modelizar la dosificación BID de dosis de 5-60 mg de Fármaco A a diversas velocidades de dosificación a partir de la forma de dosificación de LC. La tabla 17 muestra las dosis y velocidades de dosificación que conseguirían concentraciones plasmáticas de Fármaco A mayores que 325 ng/ml durante al menos aproximadamente 12 horas. La Tabla 17 muestra también las dosis y velocidades de dosificación que conseguirían una inhibición del CETP plasmático de un 90% o mayor durante al menos aproximadamente 12 horas. Se supone que la constante de biodisponibilidad colónica es cero.

TABLA 17

Determinación de las dosis y velocidades de liberación de Fármaco A, dosificado BID, que conseguirán concentraciones plasmáticas de Fármaco A mayores que 325 ng/ml y una inhibición de CETP de un 90% o mayor durante al menos aproximadamente 12 horas el día 14 de dosificación. Se supone que la constante de biodisponibilidad colónica es cero

Dosis (mg)	Tiempo para alcanzar un 80% de liberación (h)	¿Conc. plasmática de Fármaco A mayor que 325 ng/ml durante 12 h?	¿Inhibición de CETP plasmático mayor que un 90% durante 12 horas?
5	2	No	No
10	2	No	No
30	2	No	No
40	2	No	No
60	2	Sí	Sí
60	4	Sí	Sí
60	6	No	No
60	8	No	No
120	4	Sí	Sí
120	6	Sí	Sí
120	8	Sí	Sí

ES 2 309 294 T3

Ejemplo 10

La metodología de modelización del ejemplo 9 se utilizó para identificar las velocidades de liberación del Fármaco A de liberación controlada para formas de dosificación de LC del Fármaco A que, cuando se dosifican QD en estado alimentado, dan como resultado concentraciones plasmáticas de Fármaco A mayores que 70 ng/ml y una inhibición de CETP de un 50% o mayor durante al menos 16 horas el día 14 de dosificación. Se supone que la constante de biodisponibilidad colónica es de un 30%. Para modelizar la dosificación al estado alimentado, se supone que la forma de dosificación de LC sale del estómago (entra en el duodeno) 4 horas después de la dosificación. La tabla 18 presenta los resultados.

TABLA 18

Determinación de las dosis y velocidades de liberación de Fármaco A, cuando se dosifican QD a un ser humano alimentado, que conseguirán concentraciones plasmáticas de Fármaco A mayores que 70 ng/ml y una inhibición de un 50% o mayor de CETP durante al menos 16 horas el día 14 de dosificación. Se supone que la constante de biodisponibilidad colónica es de un 30%

Dosis (mg)	Tiempo para alcanzar un 80% de liberación (h)	¿Conc. plasmática de Fármaco A mayor que 70 ng/ml durante 16 h?	¿Inhibición de CETP plasmático mayor que un 50% durante 16 horas?
0	2	No	No
10	4	No	No
10	6	No	No
10	8	No	No
30	2	Sí	Sí
30	4	Sí	Sí
30	6	Sí	Sí
30	8	Sí	Sí
40	2	Sí	Sí
40	4	Sí	Sí
40	6	Sí	Sí
40	8	Sí	Sí
40	23	Sí	Sí
60	2	Sí	Sí
60	4	Sí	Sí
60	6	Sí	Sí
60	8	Sí	Sí
60	12	Sí	Sí
60	18	Sí	Sí

Ejemplo 11

La metodología de modelización del ejemplo 9 se utilizó para identificar las velocidades de liberación del Fármaco A de liberación controlada para formas de dosificación de LC del Fármaco A que, cuando se dosifican QD o BID en estado de ayuno, dan como resultado concentraciones plasmáticas de Fármaco A mayores que 70 ng/ml y una inhibición de CETP de un 50% o mayor durante más de aproximadamente 30 minutos más que la predicha para una forma de dosificación del Fármaco A de liberación inmediata a la misma dosis el día 14 de dosificación. Se supone que la constante de biodisponibilidad colónica es de un 30%. La Tabla 19 presenta los resultados.

TABLA 19

Determinación de las dosis y velocidades de liberación de Fármaco A, cuando se dosifican QD o BID a un ser humano en ayunas, que conseguirán concentraciones plasmáticas de Fármaco A mayores que 70 ng/ml y una inhibición de un 50% o mayor de CETP durante más de aproximadamente 30 minutos más que la predicha para una forma de dosificación del Fármaco A de liberación inmediata a la misma dosis el día 14 de dosificación. Se supone que la constante de biodisponibilidad colónica es de un 30%

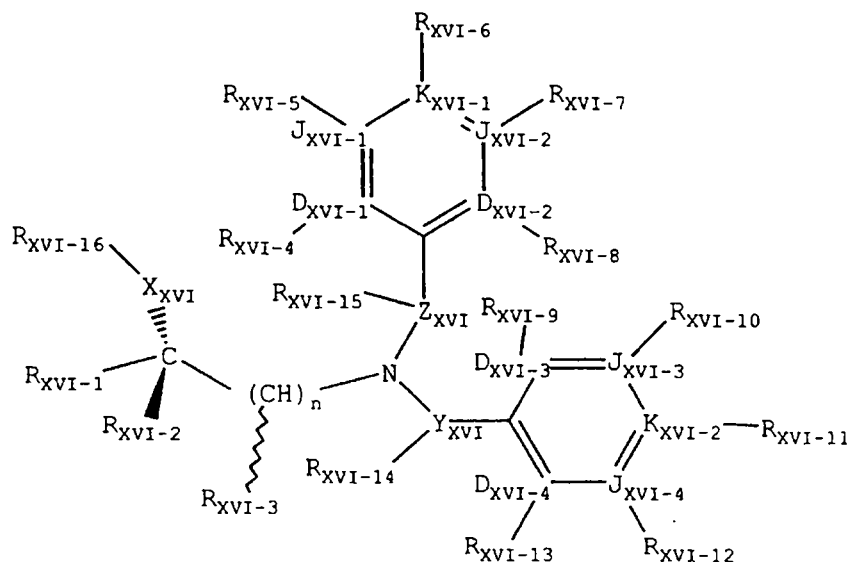
Dosis (mg)	Formulación	Frecuencia de dosificación	Tiempo que la concentración plasmática del Fármaco A es mayor que 70 ng/ml (y la inhibición de CETP mayor que el 50%)	Criterios satisfechos
10	LI	QD	Nunca	-
10	2 horas LC	QID	2 horas	Sí
10	LI	BID	5 horas	-
10	2 horas LC	BID	12 horas	Sí
10	4 horas LC	BID	12 horas	Sí
10	6 horas LC	BID	4 horas	Sí
10	8 horas LC	BID	Nunca	No
30	LI	QD	20 horas	-
30	2 horas LC	QD	24 horas	Sí
30	4 horas LC	QD	24 horas	Sí
30	6 horas LC	QD	21,5 horas	Sí
30	8 horas LC	QD	17,5 horas	No

*2 horas LC significa un 80% de liberación de Fármaco A en 2 horas.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación de liberación controlada que comprende:

(a) una forma de solubilidad potenciada de un inhibidor de proteína de transferencia de éster de colesterilo (CETPI), seleccionándose el CETPI del grupo constituido por los compuestos de Fórmula XVI:



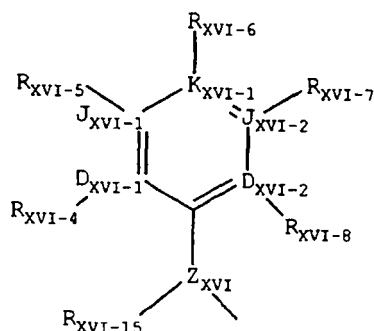
Fórmula XVI

y sus formas farmacéuticamente aceptables, en la que:

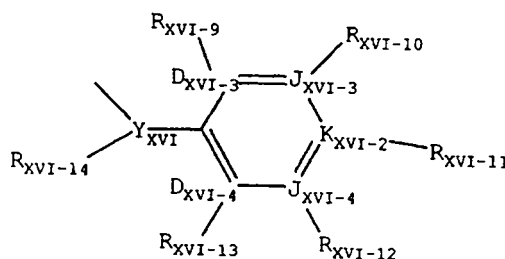
n_{XVI} es un número entero seleccionado de 1 a 4;

X_{XVI} es oxí;

R_{XVI-1} se selecciona del grupo constituido por haloalquilo, haloalquenilo, haloalcoximetilo y haloalqueniloximetilo, con la condición de que R_{XVI-1} tenga una puntuación en el sistema estereoquímico de Cahn-Ingold-Prelog mayor que R_{XVI-2} y $(CHR_{XVI-3})_n-N(A_{XVI})Q_{XVI}$, en la que A_{XVI} es la Fórmula XVI-(II) y Q es la Fórmula XVI-(III);



XVI-II



XVI-III

R_{XVI-16} se selecciona del grupo constituido por hidruro, alquilo, acilo, aroilo, heteroaróilo, trialquilsililo, y un espaciador seleccionado del grupo constituido por un enlace covalente sencillo y un radical espaciador lineal que tiene una longitud de cadena de 1 a 4 átomos unidos al punto de unión de cualquier sustituyente aromático seleccionado del grupo constituido por R_{XVI-4} , R_{XVI-8} , R_{XVI-9} y R_{XVI-13} para formar un anillo heterocíclico que tiene de 5 a 10 miembros contiguos;

D_{XVI-1} , D_{XVI-2} , J_{XVI-1} , J_{XVI-2} y K_{XVI-1} se seleccionan independientemente del grupo constituido por C, N, O, S y un enlace covalente, con la condición de que no más de uno de D_{XVI-1} , D_{XVI-2} , J_{XVI-1} , J_{XVI-2} y K_{XVI-1} sea un enlace covalente, no más de uno de D_{XVI-1} , D_{XVI-2} , J_{XVI-1} , J_{XVI-2} y K_{XVI-1} sea O, no más de uno de D_{XVI-1} , D_{XVI-2} , J_{XVI-1} , J_{XVI-2} y K_{XVI-1} sea S, uno de D_{XVI-1} , D_{XVI-2} , J_{XVI-1} , J_{XVI-2} y K_{XVI-1} debe ser un enlace covalente cuando dos de D_{XVI-1} , D_{XVI-2} , J_{XVI-1} , J_{XVI-2} y K_{XVI-1} sean O y S, y no más de cuatro de D_{XVI-1} , D_{XVI-2} , J_{XVI-1} , J_{XVI-2} y K_{XVI-1} sean N;

D_{XVI-3} , D_{XVI-4} , J_{XVI-3} , J_{XVI-4} y K_{XVI-2} se seleccionan independientemente del grupo constituido por C, N, O, S y un enlace covalente, con la condición de que no más de uno sea un enlace covalente, no más de uno de D_{XVI-3} , D_{XVI-4} , J_{XVI-3} , J_{XVI-4} y K_{XVI-2} sea O, no más de uno de D_{XVI-3} , D_{XVI-4} , J_{XVI-3} , J_{XVI-4} y K_{XVI-2} sea S, no más de dos de D_{XVI-3} , D_{XVI-4} , J_{XVI-3} , J_{XVI-4} y K_{XVI-2} sean O y S, uno de D_{XVI-3} , D_{XVI-4} , J_{XVI-3} , J_{XVI-4} y K_{XVI-2} debe ser un enlace covalente cuando dos de D_{XVI-3} , D_{XVI-4} , J_{XVI-3} , J_{XVI-4} y K_{XVI-2} sean O y S, y no más de cuatro de D_{XVI-3} , D_{XVI-4} , J_{XVI-3} , J_{XVI-4} y K_{XVI-2} sean N;

R_{XVI-2} se selecciona del grupo constituido por hidruro, arilo, aralquilo, alquilo, alqueno, alquenoiloxialquilo, haloalquilo, haloalqueno, halocicloalquilo, haloalcoxi, haloalcoxilquilo, haloalquenoiloxialquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxilquilo, perhaloarilo, perhaloaralquilo, perhaloariloxialquilo, heteroarilo, dicianoalquilo y carboalcoxialquilo, con la condición de que R_{XVI-2} tenga una puntuación en el sistema de Cahn-Ingold-Prelog menor que R_{XVI-1} y $(CHR_{XVI-3})_n-N(A_{XVI})Q_{XVI}$;

R_{XVI-3} se selecciona del grupo constituido por hidruro, hidroxilo, ciano, arilo, aralquilo, acilo, alcoxi, alquilo, alqueno, alcoxialquilo, heteroarilo, alquenoiloxialquilo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, haloalcoxilquilo, haloalquenoiloxialquilo, monocianoalquilo, dicianoalquilo, carboxamida, y carboxamidoalquilo, con la condición de que $(CHR_{XVI-3})_n-N(A_{XVI})Q_{XVI}$ tenga una puntuación en el sistema estereoquímico de Cahn-Ingold-Prelog menor que R_{XVI-1} y una puntuación en el sistema estereoquímico de Cahn-Ingold-Prelog mayor que R_{XVI-2} ;

Y_{XVI} se selecciona de un grupo constituido por un enlace covalente sencillo, $(C(R_{XVI-14})_2)_q$, en la que q es un número entero de 1 a 2 y $(CH(R_{XVI-14}))_g-W_{XVI}-(CH(R_{XVI-14}))_p$, en la que g y p son números enteros seleccionados independientemente de 0 y 1;

R_{XVI-14} se selecciona del grupo constituido por hidruro, hidroxilo, ciano, hidroxialquilo, acilo, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, haloalcoxilquilo, haloalquenoiloxialquilo, monocarboalcoxialquilo, monocianoalquilo, dicianoalquilo, carboalcoxialquilo, carboalcoxi, carboxamida y carboxamidoalquilo;

Z_{XVI} se selecciona del grupo constituido por un enlace covalente sencillo, $(C(R_{XVI-15})_2)_q$, en la que q es un número entero seleccionado de 1 y 2, y $(CH(R_{XVI-15}))_j-W_{XVI}-(CH(R_{XVI-15}))_k$, en la que j y k son números enteros seleccionados independientemente de 0 y 1;

W_{XVI} se selecciona del grupo constituido por O, C(O), C(S), C(O)N(R_{XVI-14}), C(S)N(R_{XVI-14}), (R_{XVI-14})NC(O), (R_{XVI-14})NC(S), S, S(O), S(O)₂, S(O)₂N(R_{XVI-14}), (R_{XVI-14})NS(O)₂ y N(R_{XVI-14}), con la condición de que R_{XVI-14} sea distinto de ciano;

R_{XVI-15} se selecciona del grupo constituido por hidruro, ciano, hidroxialquilo, acilo, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, alcoxialquilo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, haloalcoxilquilo, haloalquenoiloxialquilo, monocarboalcoxialquilo, monocianoalquilo, dicianoalquilo, carboalcoxialquilo, carboalcoxi, carboxamida y carboxamidoalquilo;

R_{XVI-4} , R_{XVI-5} , R_{XVI-6} , R_{XVI-7} , R_{XVI-8} , R_{XVI-9} , R_{XVI-10} , R_{XVI-11} , R_{XVI-12} y R_{XVI-13} se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidruro, carboxilo, heteroaralquilo, heteroaralcoxi, cicloalquilamino, acilalquilo, acilalcoxi, aroilalcoxi, heterociciloxi, aralquilarilo, aralquilo, aralqueno, aralquino, heterocicilo, perhaloaralquilo, aralquilsulfonilo, aralquilsulfonilalquilo, aralquilsulfonilo, aralquilsulfonilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalqueno, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilalquilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilalquilo, heteroarilamino, N-heteroarilamino-N-alquilamino, heteroaralquilo, heteroarilaminoalquilo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, haloalcoxilquilo, haloalquenoiloxialquilo, haloalquilo, heteroaralcoxi, cicloalcoxi, cicloalquenoiloxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquenoiloxialquilo, cicloalquilendioxo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxialquilo, halocicloalquenoiloxi, halocicloalquenoiloxialquilo, hidroxilo, amino, tio, nitro, alquilamino inferior, alquilo, alquiloalquilo, arilamino, aralquilamino, ariltio, ariltioalquilo, heteroaralcoxialquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, haloalquilsulfonilalquilo, haloalquilsulfonilalquilo, alquilsulfonamido, alquilaminosulfonilo, amidosulfonilo, monoalquilamidosulfonilo, dialquilamidosulfonilo, monoarilamidosulfonilo, arilsulfonamido, diarilamidosulfonilo, monoalquilmonoarilamidosulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroariltio, heteroarilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, heterociciltio, alcanoilo, alqueno, aroilo, heteroarilo, aralcanoilo, heteroaralcanoilo, haloalcanoilo, alquilo, alqueno, alquino, alquenoiloxi, alquenoiloxialquilo, alquilendioxo, haloalquilendioxo, cicloalquilo, cicloalquilalcanoilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo inferior, cicloalquenoilalquilo inferior, halo, haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi, hidroxialquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilo, hidroxiheteroaralquilo, haloalcoxialquilo, arilo, heteroaralquino, ariloxi, aralcoxi, ariloxialquilo, heterocicilo saturado, heterocicilo parcialmente saturado, heteroarilo, heteroariloxi, heteroariloxialquilo, arilalqueno, heteroarilalqueno, carboxialquilo, carboalcoxi, alcoxicarboxamido, alquilamidocarboxilamido, arilamidocarboxilamido, carboalcoxialquilo, carboalcoxialqueno, carboalcoxi, carboxamido, carboxamidoalquilo, ciano, carbo-

haloalcoxi, fosfono, fosfonoalquilo, diaralcoxifosfono y diaralcoxifosfonoalquilo, con la condición de que cada uno de R_{XVI-4} , R_{XVI-5} , R_{XVI-6} , R_{XVI-7} , R_{XVI-8} , R_{XVI-9} , R_{XVI-10} , R_{XVI-11} , R_{XVI-12} y R_{XVI-13} se seleccionen independientemente para mantener la naturaleza tetravalente del carbono, la naturaleza trivalente del nitrógeno, la naturaleza divalente del azufre y la naturaleza divalente del oxígeno;

R_{XVI-4} y R_{XVI-5} , R_{XVI-5} y R_{XVI-6} , R_{XVI-6} y R_{XVI-7} , R_{XVI-7} y R_{XVI-8} , R_{XVI-9} y R_{XVI-10} , R_{XVI-10} y R_{XVI-11} , R_{XVI-11} y R_{XVI-12} y R_{XVI-12} y R_{XVI-13} se seleccionan independientemente para formar pares espaciadores, tomándose un par espaciador conjuntamente para formar un radical lineal que tiene de 3 a 6 átomos contiguos que conectan los puntos de unión de dichos miembros del par espaciador para formar un anillo seleccionado del grupo constituido por un anillo cicloalqueno que tiene de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo heterociclilo parcialmente saturado que tiene de 5 a 8 miembros contiguos, un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros contiguos, y un arilo, con la condición de no más de uno del grupo constituido por los pares espaciadores R_{XVI-4} y R_{XVI-5} , R_{XVI-5} y R_{XVI-6} , R_{XVI-6} y R_{XVI-7} , y R_{XVI-7} y R_{XVI-8} se use a la vez y no más de uno del grupo constituido por los pares espaciadores R_{XVI-9} y R_{XVI-10} , R_{XVI-10} y R_{XVI-11} , R_{XVI-11} y R_{XVI-12} y R_{XVI-12} y R_{XVI-13} pueda usarse a la vez.

R_{XVI-4} y R_{XVI-9} , R_{XVI-4} y R_{XVI-13} , R_{XVI-8} y R_{XVI-9} y R_{XVI-8} y R_{XVI-13} se seleccionan independientemente para formar un par espaciador, tomándose dicho par espaciador conjuntamente para formar un radical lineal, formando dicho radical lineal un anillo seleccionado del grupo constituido por un anillo heterociclilo parcialmente saturado que tiene de 5 a 8 miembros contiguos y un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros contiguos, con la condición de que no más de uno del grupo constituido por los pares espaciadores R_{XVI-4} y R_{XVI-9} , R_{XVI-4} y R_{XVI-13} , R_{XVI-8} y R_{XVI-9} y R_{XVI-8} y R_{XVI-13} se use a la vez; y

(b) un medio de liberación controlada para liberar el citado CETPI;

en la que después de la administración a un entorno de uso *in vivo*, la citada forma de liberación controlada proporciona al menos uno de:

- (i) al menos un 50% de inhibición de la proteína de transferencia de éster de colesterilo en plasma durante al menos 12 horas;
- (ii) una concentración máxima de fármaco en la sangre que es menor o igual que el 80% de la concentración máxima de fármaco en la sangre proporcionada por una forma de dosificación de liberación inmediata constituida por la misma cantidad de la forma de solubilidad potenciada del CETPI;
- (iii) un nivel medio de colesterol HDL después de la dosificación durante 8 semanas que es al menos aproximadamente 1,2 veces el obtenido antes de la dosificación; y
- (iv) un nivel medio de colesterol LDL después de la dosificación durante 8 semanas que es menor o igual que el 90% del obtenido antes de la dosificación.

2. Una forma de dosificación de liberación controlada que comprende:

- (a) una forma de solubilidad potenciada de un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterilo (CETPI), seleccionándose el CETPI del grupo constituido por los compuestos de Fórmula XVI que se definen en la reivindicación 1; y

(b) un medio de liberación controlada para liberar el citado CETPI;

en la que después de la administración a un entorno de uso, la citada forma de dosificación de liberación controlada libera al menos un 80% en peso del citado CETPI durante más de aproximadamente 2 horas.

3. La forma de dosificación de liberación controlada de la reivindicación 1 ó 2, en la que el citado CETPI es (2R)-3-[[3-(4-cloro-3-etilfenoxi)fenil][3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]-metil]amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol.

4. La forma de dosificación de liberación controlada de la reivindicación 1, 2, ó 3, que comprende adicionalmente un polímero potenciador de la concentración.

5. La forma de dosificación de liberación controlada de la reivindicación 4, en la que la citada forma de solubilidad potenciada es una dispersión sólida amorfa del citado CETPI en el citado polímero potenciador de la concentración.

6. La forma de dosificación de liberación controlada de la reivindicación 1, 2 ó 3, que comprende adicionalmente un medio para evitar la precipitación del citado CETPI en el citado entorno de uso.

7. La forma de dosificación de liberación controlada de la reivindicación 1, 2 ó 3, en la que la citada forma de solubilidad potenciada proporciona, cuando se administra sola a un entorno de uso,

- a) una concentración máxima de fármaco que es al menos 2 veces la proporcionada por una composición control constituida por una cantidad equivalente de CETPI en forma cristalina sola; o

ES 2 309 294 T3

- b) un área bajo la curva (AUC) de concentración frente al tiempo, para cualquier periodo de al menos 90 minutos entre el momento de introducción en el entorno de uso y aproximadamente 270 minutos después de la introducción en el entorno de uso que es al menos 1,25 veces la de una composición control constituida por una cantidad equivalente de CETPI en forma cristalina sola.

8. La forma de dosificación de liberación controlada de la reivindicación 1, 2 ó 3, en la que la citada forma de dosificación se selecciona del grupo constituido por un comprimido, una cápsula y multipartículas.

9. La forma de dosificación de liberación controlada de la reivindicación 1, 2 ó 3, en la que la citada forma de dosificación, cuando se administra a un ser humano, presenta al menos uno de:

- a) una velocidad de liberación al tracto gastrointestinal del citado ser humano que da como resultado al menos aproximadamente una inhibición del 50% del CETP plasmático en el citado ser humano durante un periodo de tiempo de al menos aproximadamente 12 horas desde el momento de administración; o

- b) una inhibición del 50% a una dosis que es menor que una dosis de liberación inmediata que da como resultado una inhibición equivalente.

10. La forma de dosificación de liberación controlada de la reivindicación 1, 2 ó 3, en la que la citada forma de dosificación, cuando se administra a un ser humano, proporciona una $T_{\text{máx}}$ en la sangre que es al menos 1,25 veces la proporcionada por una forma de dosificación de liberación inmediata constituida por una cantidad equivalente del citado CETPI en la misma forma de solubilidad potenciada.

11. La forma de dosificación de liberación controlada de la reivindicación 1, 2 ó 3, en la que la citada forma de dosificación, cuando se administra a un ser humano, proporciona una $C_{\text{máx}}$ en la sangre que es menor o igual a un 80% de la proporcionada por una forma de dosificación de liberación inmediata constituida por una cantidad equivalente del citado CETPI en la misma forma de solubilidad potenciada.

12. La forma de dosificación de liberación controlada de la reivindicación 1, 2 ó 3, en la que la citada forma de dosificación, cuando se administra a un ser humano, proporciona una biodisponibilidad relativa de al menos 1,25 respecto de una forma de dosificación de liberación inmediata constituida por una cantidad equivalente del citado CETPI en la misma forma de solubilidad potenciada.

13. La forma de dosificación de liberación controlada de la reivindicación 1, 2 ó 3, en la que la citada forma de dosificación después de la administración a un entorno de uso *in vitro* tiene una velocidad de liberación menor que un 40% en peso/hora.

14. La forma de dosificación de liberación controlada de la reivindicación 1, 2 ó 3, en la que la citada forma de dosificación, cuando se administra a un ser humano, tiene una velocidad de liberación al tracto gastrointestinal del citado ser humano que da como resultado una concentración plasmática de fármaco en el citado ser humano mayor que aproximadamente 70 ng/ml durante un periodo de tiempo de al menos aproximadamente 12 horas desde la administración.