

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 978 563**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 7/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.08.2022 PCT/EP2022/072049**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2023 WO23012322**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2022 E 22760986 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2024 EP 4203919**

54 Título: **Composición lipídica para la administración oral de antagonistas del receptor de bradicinina B2**

30 Prioridad:
05.08.2021 EP 21189990

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.09.2024

73 Titular/es:
**PHARVARIS GMBH (100.0%)
Grafenauweg 8
6300 Zug, CH**

72 Inventor/es:
GIBSON, CHRISTOPH

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 978 563 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición lipídica para la administración oral de antagonistas del receptor de bradicinina B2

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un antagonista del receptor de bradicinina B2 que tiene una estructura química según la fórmula 1, a métodos para preparar dichas composiciones y a sus usos como medicamentos para tratar a sujetos que pueden beneficiarse de un antagonista del receptor de bradicinina B2.

El documento WO 2008/055146 divulga formulaciones de inhibidores de enzimas fosfolipasas, tales como PLA₂ citosólica, composiciones que contienen las mismas y procesos para su fabricación.

15 La bradicinina (BK) es una hormona peptídica que participa en los procesos inflamatorios mediante la activación de las células endoteliales que provocan la vasodilatación, el aumento de la permeabilidad vascular, la producción de óxido nítrico y la movilización de ácido araquidónico. La BK también estimula las terminaciones nerviosas sensoriales provocando una disestesia ardiente. Por lo tanto, los parámetros clásicos de la inflamación (por ejemplo, enrojecimiento, calor, hinchazón y dolor) pueden ser todos el resultado de la formación de BK. La BK es un
20 componente de corta duración del sistema calicreína-cinina. La concentración de BK circulante se mantiene a un nivel bajo en condiciones fisiológicas normales y puede aumentarse rápidamente en situaciones patológicas por la degradación enzimática de los precursores de glucoproteínas circulantes llamados cininógenos. Las dos enzimas metabolizadoras del cininógeno más potentes son las serina proteasas similares a la tripsina, la calicreína plasmática y la calicreína tisular. Los precursores de estas enzimas normalmente están presentes en todos los tejidos y están
25 listos para ser activados por procesos fisiológicos o fisiopatológicos. El receptor BK B2 se expresa constitutivamente en la mayoría de los tipos de células y tejidos y media la mayoría de los efectos conocidos de la BK cuando se produce en plasma o tejidos. Un gran número de estudios *in vivo* han demostrado que los agentes que bloquean el receptor BK B2 proporcionan beneficios terapéuticos en afecciones patológicas tales como asma, rinitis alérgica, pancreatitis, artrosis, traumatismo craneoencefálico, enfermedad de Alzheimer y angioedema.

30 Se han descrito numerosos antagonistas peptídicos y no peptídicos del receptor BK B2 en la técnica anterior. Se divulgan derivados de quinolina que tienen actividad como antagonistas del receptor BK B2, por ejemplo, en los documentos WO 2014/159637, WO 2010/031589, WO 2008/116620, WO 2006/40004, WO 03/103671, WO 03/87090, WO 00/23439, WO 00/50418, WO 99/64039, WO 97/41104, WO 97/28153, WO 97/07115, WO 96/13485, EP 0 795 547, EP 0 796 848, EP 0 867 432 y EP 1 213 289. Sin embargo, estos compuestos mostraron una serie de deficiencias que dificultan su utilidad como un fármaco, que incluyen baja estabilidad metabólica, baja biodisponibilidad, formación de aductos de glutatión y bioactivación (toxicidad), como se divulga en el documento WO 2014/159637.

40 Más recientemente, se han propuesto compuestos de fórmula 1 como antagonistas del receptor BK B2 novedosos, biológicamente activos y bien tolerados (véase, por ejemplo, el documento WO 2019/101906). Aunque estos compuestos exhiben propiedades farmacológicas atractivas, también muestran propiedades físicas o fisicoquímicas desafiantes, que incluyen una solubilidad muy pobre en medios fisiológicos. Por lo tanto, existe la necesidad de diseños de formulación y composiciones farmacéuticas que superen las dificultades resultantes de estas propiedades desafiantes de los compuestos, tales como posibilitar una administración oral eficaz y conseguir una exposición
45 sistémica y una biodisponibilidad significativas en seres humanos. También existe la necesidad de formulaciones o composiciones farmacéuticas que incorporen los compuestos de fórmula 1, tales como conseguir un inicio rápido de la actividad mediante absorción oral rápida (es decir, una absorción rápida después de la administración oral) en la circulación sistémica con el fin de proporcionar un tratamiento eficaz de síntomas o afecciones agudas relacionados con BK, lo que representa un desafío particular para dicho compuesto poco soluble. Otra necesidad es proporcionar
50 formulaciones o composiciones farmacéuticas que incorporen los compuestos de fórmula 1 que sean estables en su desempeño y que se puedan fabricar con las tecnologías establecidas de fabricación farmacéutica.

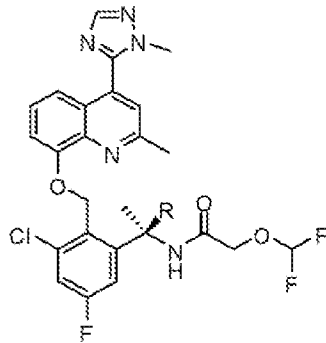
Los compuestos de fórmula 1 tienen una solubilidad en agua muy baja, lo que hace que sea extremadamente difícil desarrollar una formulación oral que pueda dar como resultado una tasa y extensión de la biodisponibilidad suficientes y niveles plasmáticos eficaces, en particular, con una absorción sistémica suficientemente rápida después de la
55 administración oral que pudiera permitir el tratamiento no invasivo eficaz de los síntomas y afecciones agudas asociados a BK.

Un objetivo de la presente invención es abordar una o más de estas necesidades. Otro objetivo es superar las deficiencias, lagunas y limitaciones de la técnica anterior con respecto a la administración oral de los antagonistas del receptor BK B2, tales como compuestos que tienen una estructura según la fórmula 1. Otros objetivos se harán evidentes basándose en la descripción, los ejemplos y las reivindicaciones de patente siguientes.

65 **Sumario de la invención**

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica líquida para administración oral que comprende

un antagonista del receptor de bradicinina (BK) B2 que tiene una estructura química según la fórmula 1, o un estereoisómero, sal o solvato del mismo:



(Fórmula 1)

5 en donde R es deuterio o hidrógeno; la composición se caracteriza además porque el receptor BK B2 se disuelve en un vehículo líquido que comprende monocaprilato de propilenglicol, aceite de ricino polioxilo y propilenglicol. En particular, el antagonista del receptor BK B2 puede ser (S)-N-(1-deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-(difluorometoxi)acetamida, el monocaprilato de propilenglicol puede ser un monocaprilato de propilenglicol de tipo II, y el aceite de ricino polioxilo puede ser un aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40.

En un aspecto más, la invención se refiere a cápsulas, tales como cápsulas blandas o de gel, que comprenden dicha composición farmacéutica líquida.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a los usos de dichas cápsulas o de las composiciones farmacéuticas líquidas según la invención, en particular en terapia. En general, las composiciones farmacéuticas líquidas o las cápsulas descritas en el presente documento se pueden usar para tratar enfermedades o afecciones que responden a la modulación del receptor B2. Por ejemplo, son ventajosas para tratar el edema, tal como angioedema hereditario.

Descripción de los dibujos

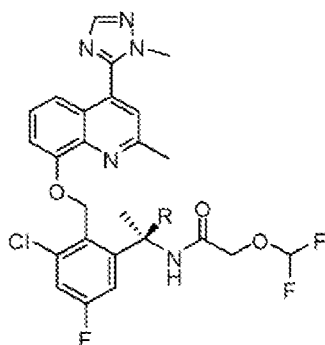
La figura 1 muestra las concentraciones del API en el plasma de monos con respecto al tiempo, en escalas semilogarítmicas y lineales. Las figuras 1A y 1B muestran la concentración del API en plasma de 3 monos administrados con el API en un portador acuoso que comprende metilcelulosa (1 % en peso). Las figuras 1C y 1D muestran la concentración del API en plasma de 3 monos administrados con el API en una formulación según la invención.

La figura 2 muestra las desviaciones media y estándar de la concentración del API en plasma para sujetos humanos administrados con dosis de 1, 2, 4,5, 12 y 22 mg, formuladas según la invención.

La figura 3 muestra las desviaciones media y estándar de la concentración del API en plasma para sujetos humanos administrados con una dosis de 22 mg en ayunas (círculos huecos) o después de un desayuno alto en calorías/alto en grasas (HCHF) (círculos sólidos).

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona una composición farmacéutica líquida para administración oral que comprende un antagonista del receptor de bradicinina (BK) B2 que tiene una estructura química según la fórmula 1 o una sal o solvato del mismo:

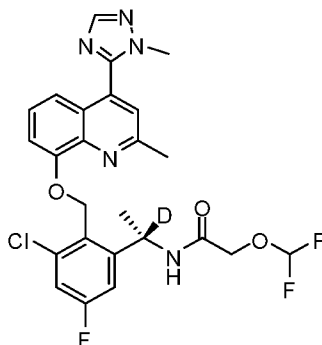


(Fórmula 1)

5 en donde R es deuterio o hidrógeno; caracterizándose además la composición porque el antagonista del receptor BK B2 se disuelve en un vehículo líquido que comprende monocaprilato de propilenglicol, aceite de ricino polioxilo y propilenglicol.

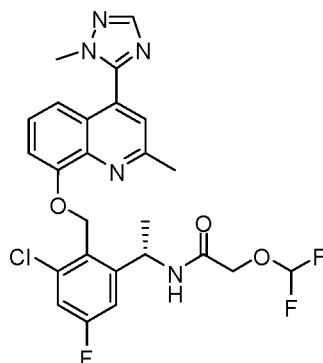
10 Los inventores han descubierto de manera sorprendente que dicha composición mejora sustancialmente la administración oral del antagonista del receptor BK B2 ya que permite su incorporación en forma disuelta, sin la propensión a la cristalización rápida después de su dilución con un medio acuoso y conduce a una absorción inesperadamente rápida del compuesto en el torrente sanguíneo de un sujeto, lo que es particularmente destacable a la vista de sus propiedades físicas, en particular su gran tamaño molecular, la ausencia de un grupo químico fácilmente ionizable y su baja solubilidad acuosa.

15 En la fórmula 1, R se puede seleccionar entre hidrógeno y deuterio. En una realización preferida, o grupo de realizaciones, R es deuterio:



20 Este compuesto, que también se puede denominar (S)-N-(1-deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-(difluorometoxi)acetamida (CAS 2340111-58-0), o como alternativa como acetamida, N-[(1S)-1-[3-cloro-5-fluoro-2-[[[2-metil-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-8-quinolinil]oxi]metil]fenil]etil-1-d]-2-(difluorometoxi)-, es un ejemplo particularmente ventajoso de un compuesto según la fórmula 1 en el contexto de la invención. Debe entenderse que esta preferencia también se aplica en combinación con todas las demás características o preferencias opcionales divulgadas en la descripción siguiente, se mencionen o no de manera específica.

25 Como alternativa, en la fórmula 1, R puede ser hidrógeno:



que también se puede denominar (S)-N-(1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-(difluorometoxi)acetamida.

5

El compuesto de fórmula 1 puede estar presente en una forma esencialmente sin ionizar o en forma ionizada, es decir, en forma de sal. Además, opcionalmente, puede estar en forma de un solvato. Por ejemplo, el compuesto puede ser un hidrato, tal como (S)-N-(1-deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-(difluorometoxi)acetamida monohidrato.

10

En una de las realizaciones preferidas, el estado del compuesto en la composición líquida es sustancialmente sin ionizar, tal como completamente sin ionizar. Además, el compuesto de fórmula 1 como está presente en la composición farmacéutica líquida descrita en el presente documento, normalmente no estaría en forma de una sal o solvato, ni en ninguna forma sólida. Sin embargo, para disipar cualquier duda, el compuesto puede estar en forma sólida, o en forma de una sal y/o solvato, cuando se combina con los otros componentes para formar la composición de la invención. Por ejemplo, se puede usar un hidrato del compuesto, tal como el monohidrato, opcionalmente en forma cristalina, para preparar la composición farmacéutica líquida. Se cree, sin embargo, que tras convertirse en el estado completamente disuelto, es decir, la forma en la que el compuesto está presente en la composición farmacéutica líquida, el compuesto ya no está en la forma de material cristalino o hidrato.

20

En una de las realizaciones preferidas, el antagonista del receptor BK B2 de fórmula 1 es el único principio farmacéuticamente activo (API) en la composición farmacéutica líquida de la invención. Esto debe entenderse como una preferencia general en el contexto de la presente invención. Como alternativa, la composición puede comprender uno o más de otros principios activos.

25

Una composición farmacéutica, en el contexto de la presente invención, debe entenderse como una composición que es técnicamente adecuada para administrarse como medicamento a un sujeto, tal como un paciente humano. Se compone, formula y procesa según las normas farmacéuticas generales, como se puede definir, por ejemplo, en las farmacopeas o guías oficiales publicadas por las agencias reguladoras tales como la FDA y la EMA. En una de las realizaciones preferidas, la composición está adaptada para su administración oral, lo cual implica, por ejemplo, que los excipientes usados, incluyendo sus concentraciones y sus cantidades, son seguras y aceptables para su uso oral, en particular para su administración oral a un sujeto humano.

30

El término "líquido", como se usa en el presente documento, se refiere al estado líquido de un material en condiciones normales, es decir a temperatura ambiente y a presión atmosférica normal. Un ejemplo de un conjunto de condiciones normales definido con más precisión son la temperatura y presión normales (abreviado NTP), según se define por el National Institute of Standards and Technology (NIST) de los Estados Unidos, que usa una temperatura de 20 °C (293,15 K, 68 °F) y una presión absoluta de 1 atm (14,696 psi, 101,325 kPa).

35

Un vehículo líquido, como se usa en el contexto de la invención, es un excipiente, o mezcla de excipientes, líquido, farmacéuticamente aceptable, en el que se incorpora al menos un principio activo, tal como el compuesto según la fórmula 1. Desde el punto de vista formal, un API no se consideraría parte del vehículo líquido, incluso si se disuelve en el mismo. Tampoco se consideraría parte del vehículo cualquier excipiente o excipientes sólidos suspendidos. Por lo tanto, el peso del vehículo líquido excluye el peso el o los API incorporados al mismo y también el peso de los materiales suspendidos en el mismo, si los hubiera. Un vehículo líquido también se puede denominar portador.

45

Para disipar cualquier duda, no es necesario que un vehículo líquido que incluye todos sus constituyentes se proporcione por separado y después se combine con el al menos un API para formar la composición farmacéutica líquida de la invención. Más bien, también es posible disolver el al menos un API en uno de los constituyentes líquidos del vehículo líquido y añadir posteriormente el resto de constituyentes, o combinar simultáneamente todos los constituyentes de la composición farmacéutica. Además, para disipar cualquier duda, no es necesario que todos los constituyentes del vehículo líquido sean *per se* (individualmente) líquidos en condiciones normales, con la condición de que formen una fase líquida (es decir se disuelvan) cuando se combinan.

50

La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, significa aprobado o aprobable por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal, o la agencia correspondiente en países distintos a los Estados Unidos, o que esté listado en la farmacopea de los Estados Unidos o en otra farmacopea generalmente reconocida, para su uso en animales y, más en particular, en seres humanos. En particular, farmacéuticamente aceptable significa que el compuesto o compuestos farmacéuticamente activos y otros ingredientes usados en las composiciones farmacéuticas y los métodos descritos en el presente documento son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y otros animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se ha mencionado, la composición farmacéutica líquida comprende el antagonista del receptor BK B2 que se disuelve en un vehículo líquido como se ha definido en el presente documento. En este contexto, la expresión "disuelto" se refiere al estado de estar disuelto, es decir, a la presencia del compuesto en un estado totalmente disuelto. Esto implica que el compuesto está molecularmente disperso en el vehículo líquido, en lugar de estar incorporado en forma de partículas suspendidas. Por lo tanto, el antagonista del receptor BK B2, que en este contexto también se puede denominar compuesto activo, API o sustancia farmacológica, está presente en la composición líquida farmacéutica en una forma no sólida.

Como se usa en el presente documento, la expresión "monocaprilato de propilenglicol" debe entenderse en el contexto de la farmacéutica, más que en el de la nomenclatura química estricta. En el contexto de la farmacéutica, monocaprilato de propilenglicol se refiere a un excipiente que cumple con una monografía compendio generalmente aceptada relacionada con el monocaprilato de propilenglicol. Esto incluye, por ejemplo, las monografías "Propilene Glycol Monocaprilato Type I" y "Propilene Glycol Monocaprilato Type II" de la farmacopea de los Estados Unidos y The National Formulary (USP/NF), por ejemplo en su versión USP-NF 2021, y/o monografías relacionadas con otras farmacopeas tales como la farmacopea europea (Ph.Eur.).

En términos generales, un material o excipiente denominado monocaprilato de propilenglicol comprende una mezcla de varias especies químicas. Se puede describir como una mezcla de los monoésteres y diésteres de propilenglicol de ácidos grasos compuestos principalmente por ácido caprílico. El contenido de monoéster y diéster puede diferir entre los tipos de monocaprilato de propilenglicol: según la USP-NF, un excipiente que representa un monocaprilato de propilenglicol de tipo I contiene del 55,0 al 80,0 por ciento de monoésteres y del 20 al 45 por ciento de diésteres, mientras que un material que representa un monocaprilato de propilenglicol de tipo II contiene al menos un 90,0 por ciento de monoésteres y no más del 10,0 por ciento de diésteres. Con respecto a los restos de ácidos grasos tanto en el tipo I como en el tipo II, al menos un 90,0 por ciento de los ésteres de ácidos grasos son caprilatos (u octanoatos), y no más del 3,0 por ciento individualmente para estos residuos- son capratos (o decanoatos), lauratos (o dodecanoatos) y miristatos (o tetradecanoatos), respectivamente. Ni el monocaprilato de propilenglicol de tipo I ni el de tipo II contiene más del 1,0 por ciento de palmitatos (o hexadecanoatos). Los ejemplos no limitantes de monocaprilatos de propilenglicol de tipo I de calidad comercial actualmente disponibles incluyen Capryol® PGMC (Gattefossé) y Capmul® PG-8-70 NF (Abitec), y las versiones disponibles en el mercado de monocaprilato de propilenglicol de tipo II incluyen Capmul® PG-8 NF (Abitec) y Capryol® 90 (Gattefossé).

En una de las realizaciones preferidas, el monocaprilato de propilenglicol comprendido en el vehículo líquido comprendido en la composición farmacéutica líquida de la invención es un monocaprilato de propilenglicol de tipo II, tal como monocaprilato de propilenglicol de tipo II (USP/NF). En otra realización preferida, el monocaprilato de propilenglicol de tipo II es el único tipo de monocaprilato de propilenglicol incorporado en el vehículo líquido. Como alternativa, también se puede usar una mezcla de monocaprilatos de propilenglicol.

En una realización más, se selecciona un monocaprilato de propilenglicol que exhibe un equilibrio hidrófilo-lipófilo (valor HLB) en el intervalo de aproximadamente 5 a 6.

De manera similar, la expresión "aceite de ricino polioxilo", según el contexto técnico de la presente invención, se debe interpretar en el sentido de un excipiente o material que se ajusta a los patrones farmacéuticos comúnmente establecidos para cualquier aceite de ricino polioxilo, según se establece en las monografías respectivas de los compendios pertinentes, tales como las farmacopeas indicadas anteriormente. Por lo tanto, la expresión se refiere a calidades farmacéuticas de derivados de aceite de ricino polioxi-etileno. Los aceites de ricino de polioxilo son mezclas de diferentes especies químicas y habitualmente producidos haciendo reaccionar óxido de etileno con aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado.

Un tipo de aceite de ricino polioxilo es un material que cumple con la monografía, "Polyoxil 40 Hydrogenated Castor Oil" (USP, edición actual), que esencialmente corresponde a la monografía, "Macrogol glicerol Hidroxistearato" (Ph. Eur., edición actual), también denominado aceite de ricino hidrogenado PEG-40. El aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40 habitualmente se presenta en forma de una pasta semisólida de color amarillento a temperatura ambiente que se licúa por encima de aproximadamente 30 °C. El constituyente principal de este excipiente es hidroxistearato de polietilenglicol glicerol, y además comprende ésteres de poliglicol glicerol de ácido graso, polietilenglicoles y etoxilato de glicerol. De acuerdo con la farmacopea europea, contiene principalmente el producto de reacción de trihidroxistearilo de glicerol etoxilado con de 7 a 60 moléculas de óxido de etileno (valor nominal), con cantidades

pequeñas de hidroxistearato de macrogol y de los glicoles libres correspondientes. Los ejemplos de calidades disponibles en el mercado de aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40 incluyen Kolliphor® RH40 (BASF), anteriormente vendido con el nombre de Cremophor® RH40, y Croduret (Croda).

- 5 Otro tipo de aceite de ricino polioxilo se ajusta a la monografía "Polyoxil 35 Castor Oil" (USP, edición actual), que se ajusta a la monografía "Macrogol glicerol Ricinoleato" (Ph. Eur., edición actual), y también se denomina aceite de ricino PEG-35. Contiene principalmente ricinoleilo de glicerol etoxilado con 30-50 moléculas de óxido de etileno (valor nominal), con pequeñas cantidades de ricinoleato de macrogol y de los glicoles libres correspondientes. Es el resultado de la reacción del aceite de ricino con óxido de etileno. Los ejemplos de calidades disponibles en el mercado de aceite de ricino polioxilo 35 incluyen Kolliphor® EL (BASF), anteriormente comercializados como Cremophor® EL.

10 En una de las realizaciones preferidas, el aceite de ricino polioxilo comprendido en el vehículo líquido de la composición farmacéutica líquida de la invención es aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40, tal como aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40 (USP/NF). En otra realización preferida, el aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40 es el único tipo de aceite de ricino polioxilo incorporado en el vehículo líquido. Como alternativa, también puede estar presente otro tipo de aceite de ricino polioxilo.

20 Según otra realización preferida, el aceite de ricino polioxilo comprendido en el vehículo líquido es aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40 y el monocaprilato de propilenglicol es un monocaprilato de propilenglicol de tipo II, y otros tipos de aceite de ricino polioxilo o monocaprilato de propilenglicol están ausentes. En otras palabras, la composición farmacéutica líquida puede comprender el compuesto de fórmula 1 disuelto en un vehículo líquido que comprende aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40, monocaprilato de propilenglicol de tipo II y propilenglicol, según se ha definido en el presente documento y no otro monocaprilato de propilenglicol o aceite de ricino polioxilo.

25 Según otra realización preferida, el vehículo líquido, y por tanto también la composición farmacéutica de la invención, puede comprender también agua. El agua se puede añadir de manera deliberada como parte de los constituyentes del vehículo líquido o puede convertirse en parte del vehículo líquido como resultado del contenido de agua de las materias primas o de los productos intermedios usados para la preparación de la composición farmacéutica líquida o su procesamiento posterior, por ejemplo, encapsulándolo dentro de una cápsula de gelatina blanda. Por ejemplo, si el compuesto de fórmula 1 usado para preparar la composición farmacéutica líquida se proporciona en la forma de un hidrato cristalino, el agua cristalina del hidrato pasaría a formar parte del vehículo líquido. Además, si la composición farmacéutica líquida se combina con una masa de gelatina húmeda, como se usa habitualmente en la preparación de cápsulas de gelatina blanda, algo del agua de la masa de gelatina puede migrar dentro de la composición farmacéutica líquida y formar parte del vehículo líquido.

30 En una realización preferida más de la composición farmacéutica líquida de la invención, el antagonista del receptor de bradiginina B2 es un compuesto según la fórmula 1 en donde R es deuterio, y se disuelve en un vehículo líquido que comprende aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40, monocaprilato de propilenglicol de tipo II, propilenglicol y agua.

40 En general, el vehículo líquido opcionalmente puede comprender uno o más de otros excipientes. En una realización, puede comprender otro disolvente y/u otro tensioactivo. En este contexto, otro disolvente significa un disolvente además del propilenglicol, que está presente en cualquier caso según la invención. Preferentemente, el disolvente es un disolvente orgánico, tal como un disolvente orgánico miscible en agua, tal como un disolvente orgánico miscible en agua, farmacéuticamente aceptable, tal como glicerol o etanol. En una realización, el vehículo líquido comprende etanol.

50 En una realización, se puede usar otro tensioactivo, tal como otro tensioactivo farmacéuticamente aceptable. En este contexto, "otro tensioactivo" significa un tensioactivo además del monocaprilato de propilenglicol y el aceite de ricino polioxilo, cualquiera de los cuales se puede considerar tensioactivo, incluso aunque se pueden usar algunas otras etiquetas funcionales para estos excipientes. En una realización preferida, el vehículo líquido puede comprender caprilocaproil polioxil-8 glicéridos como otro tensioactivo, también denominados caprilocaproil macrogol-8 glicéridos. Un ejemplo de un excipiente disponible en el mercado que representa a los caprilocaproil polioxil-8 glicéridos es el producto Labrasol® ALF (Gattefossé).

55 Además, se pueden incorporar uno o más de otros excipientes en la composición farmacéutica líquida, opcionalmente como parte del vehículo líquido (por ejemplo, en el caso de incorporación de uno o más excipientes líquidos), y se pueden seleccionar entre estabilizantes, antioxidantes, conservantes, agentes modificadores del pH, agentes modificadores del sabor, agentes colorantes y agentes modificadores de la viscosidad. También se pueden usar mezclas o la combinación de dos o más de los otros excipientes anteriormente mencionados.

60 En una realización, la composición farmacéutica líquida está adaptada para una dosificación múltiple, tal como un líquido presentado en un recipiente multidosis, y caracterizada además porque comprende al menos un agente modificador del sabor y está libre de cualquier conservante. De hecho, una de las ventajas de la presente invención es que no requiere la adición de un conservante incluso cuando se presenta en forma de una formulación líquida multidosis. En este contexto, se debe entender que el término "conservante" se refiere a un excipiente cuya única o

principal función es la de proporcionar una función antimicrobiana segura y permanente. Un ejemplo de un conservante es un conservante antimicrobiano, tal como ácido benzoico y sales del mismo, ácido ascórbico y sales del mismo, metilparabeno, propilparabeno y similares.

5 Como se ha mencionado, los inventores descubrieron sorprendentemente que una composición farmacéutica líquida como se describe en el presente documento muestra un desempeño notable, tanto *in vitro* como *in vivo*. Esta aumenta de forma sustancial la administración oral del antagonista del receptor BK B2 de modo que permite su incorporación en forma totalmente disuelta (no sólida), sin propensión a la cristalización rápida después de diluir con medios acuosos, tales como agua, agua acidificada o jugo gástrico simulado. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, los inventores
10 creen que las composiciones farmacéuticas líquidas descritas en el presente documento se comportan como, o representan, los denominados sistemas de suministro de fármacos autoemulsionantes o automicroemulsionantes (SEDDS o SMEDDS, respectivamente). Estos se pueden describir como mezclas líquidas isotrópicas que de manera espontánea forman emulsiones o microemulsiones de aceite en agua (o/w) cuando se diluyen con un medio acuoso, habitualmente incluso sin la necesidad de agitación mecánica. En el contexto de la presente invención, SEDDS se debe entender como una expresión más amplia que incluye los SMEDDS. Los SMEDDS se caracterizan por un tamaño de gota medio pequeño de <800 nm, en ocasiones incluso en el intervalo de 100 nm. En una de las realizaciones preferidas, la composición farmacéutica líquida está en la forma de un SMEDDS. Esta es una preferencia general y debe entenderse que es aplicable también en combinación con todas las demás preferencias descritas en el presente documento.

20 Incluso aunque los SEDDS se han sugerido como una estrategia de formulación posible para sustancias farmacológicas poco solubles, no muchos productos farmacológicos se han desarrollado realmente con éxito en forma de SEDDS y recibido la aprobación para su comercialización. Muchas formulaciones SEDDS fracasan porque no logran una carga suficiente de fármaco (tal como que una dosis única del fármaco no cabe en, por ejemplo, una o dos capsulas de gelatina blanda), o no incorporan el principio activo de modo que permanezca disuelto en la (micro)emulsión que se forma después de la dilución con agua o fluido gástrico. De hecho, incluso en el caso de una solubilidad suficiente del principio activo en el portador líquido, un problema frecuente es que se produce una rápida precipitación del principio activo, que es una de las razones por las que las estrategias de formulación de SEDDS a menudo fracasan en la práctica. Además, las sustancias farmacológicas disueltas en SEDDS muy a menudo muestran
25 poca estabilidad y rápida degradación química, que conducen a un periodo de validez corto que no es atractivo ni incluso factible desde la perspectiva de la comercialización y la cadena de suministro.

Además, en el caso del antagonista del receptor BK B2 según la fórmula 1, los inventores descubrieron que muchas composiciones de vehículo líquido que se esperaba tuvieran propiedades autoemulsionantes o automicroemulsionantes, no son compatibles con este principio activo puesto que muestran una rápida precipitación del fármaco o separación de la fase líquida cuando se incorpora el compuesto de fórmula 1. Sin embargo, los inventores han descubierto inesperadamente una combinación particular de excipientes, concretamente de monocaprilato de propilenglicol, aceite de ricino polioxilo y propilenglicol, que no causa la precipitación del compuesto ni la separación de la fase líquida varias horas después de la dilución con agua acidificada a temperatura ambiente
40 inmediatamente después de la producción, como se demuestra en los ejemplos. Más importante, y particularmente digno de mención, los inventores descubrieron que este vehículo líquido proporciona una estabilidad excelente y permite una carga de fármaco suficiente. No se observó precipitación del antagonista del receptor BK B2 o separación de la fase líquida después de conservar 6 meses a temperatura elevada, tal como 40 °C, como se ilustra también en los ejemplos.

45 Además de las realizaciones preferidas con respecto a otros constituyentes del vehículo líquido o de la composición farmacéutica líquida de la invención como se ha descrito anteriormente, los inventores también han descubierto que ciertas cantidades de los respectivos excipientes en el vehículo líquido parecen particularmente ventajosas. En particular, los inventores han descubierto que cantidades relativamente altas del monocaprilato de propilenglicol son ventajosas, tales como aproximadamente el 40 % en peso o más, con respecto al peso del vehículo líquido, lo cual es significativamente superior a las cantidades usadas en algunas formulaciones SMEDDS conocidas de otras sustancias farmacológicas. Por ejemplo, en otra realización preferida, la cantidad de monocaprilato de propilenglicol en el vehículo líquido es de aproximadamente el 40-60 % en peso, tal como aproximadamente el 45-55 % en peso, tal como aproximadamente el 48-52 % en peso, en función del peso del vehículo líquido. En el caso de usar más de un tipo de monocaprilato de propilenglicol, se debe entender que la cantidad de aproximadamente el 40-60 % en peso se refiere a la cantidad total de todos los monocaprilato de propilenglicol en el vehículo líquido. En una realización relacionada, el vehículo líquido comprende aproximadamente el 40-60 % en peso, tal como aproximadamente el 45-55 % en peso, tal como aproximadamente el 48-52 % en peso, de monocaprilato de propilenglicol de tipo II.

60 En otra realización preferida, la cantidad de aceite de ricino polioxilo en la composición líquida es de aproximadamente el 30-50 % en peso, tal como aproximadamente el 35-45 % en peso, tal como aproximadamente el 38-42 % en peso, en función del peso del vehículo líquido. De nuevo, el intervalo se refiere a la cantidad total de aceite de ricino polioxilo en el vehículo líquido en el caso en que hubiera más de un tipo de aceite de ricino polioxilo en el vehículo. Además, también es una realización preferida si el total del 30-50 % en peso del aceite de ricino polioxilo representa aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40. En una realización, la composición líquida comprende aproximadamente el 40-60 % en peso, tal como aproximadamente el 45-55 % en peso, tal como aproximadamente el 48-52 % en peso, de

monocaprilato de propilenglicol (preferentemente del tipo II) y el 30-50 % en peso, tal como aproximadamente el 35-45 % en peso, tal como aproximadamente el 38-42 % en peso, de aceite de ricino polioxilo (preferentemente aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40).

5 En cuanto a la cantidad de propilenglicol en el vehículo líquido, se descubrió que eran ventajosas cantidades relativamente bajas, tales como aproximadamente el 15 % en peso o menos, en función del peso total del vehículo líquido y, preferentemente, está ventajosamente en el intervalo de aproximadamente 2,5-15 % en peso.

10 También se prefieren cantidades de propilenglicol en el intervalo de aproximadamente 2,5-11 % en peso, tales como aproximadamente 3,5-11 % en peso, o tales como aproximadamente 4,5-10 % en peso, de nuevo en función del peso total del vehículo líquido.

15 En una realización preferida, el vehículo líquido comprende monocaprilato de propilenglicol (preferentemente del tipo II), aceite de ricino polioxilo (preferentemente aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40), propilenglicol en las cantidades descritas anteriormente y, opcionalmente, y el resto agua. Por ejemplo, el vehículo líquido puede comprender aproximadamente el 40-60 % en peso de monocaprilato de propilenglicol (preferentemente del tipo II), el 30-50 % en peso de aceite de ricino polioxilo (preferentemente aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40) y el 2,5-15 % en peso de propilenglicol.

20 La composición farmacéutica líquida descrita en el presente documento también puede comprender agua. El agua puede estar presente en una cantidad de hasta el 5 % en peso. Por ejemplo, el agua puede ser un constituyente del vehículo líquido, tal como que el vehículo líquido puede comprender agua en una cantidad de hasta el 5 % en peso. En este contexto, cabe señalar que en el caso en que la composición farmacéutica líquida esté destinada a encapsulación, por ejemplo, en cápsulas de gelatina blandas como se describe con detalle a continuación, el contenido de determinados constituyentes, que incluyen propilenglicol y/o agua, puede variar durante su acondicionamiento a lo largo del tiempo, en parte debido a la posibilidad de que parte del propilenglicol y/o agua encapsulado migre a la cubierta de la cápsula. Por ejemplo, la composición farmacéutica líquida se puede fabricar de modo que exhiba un contenido de propilenglicol de aproximadamente el 10 % en peso, pero después de la encapsulación en las cápsulas de gelatinas blandas y su acondicionamiento durante varios meses o años, el contenido de propilenglicol en el relleno líquido de la cápsula de gelatina blanda puede ser menor, tal como aproximadamente el 8 o 9 % en peso, debido a la migración. Por el contrario, la pared de la cápsula se prepara de modo que incluye propilenglicol, la cantidad migrada de propilenglicol puede haber aumentado el contenido de propilenglicol de la pared de la cápsula después de su acondicionamiento.

35 En otra realización preferida más de la composición farmacéutica líquida, el contenido de monocaprilato de propilenglicol (preferentemente del tipo II) es de aproximadamente el 50 % en peso, el contenido de aceite de ricino polioxilo (preferentemente aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40) es de aproximadamente el 40 % en peso, y el contenido de propilenglicol es de aproximadamente el 10 % en peso, en función del peso combinado de monocaprilato de propilenglicol, aceite de ricino polioxilo y propilenglicol en el vehículo líquido. Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se refiere a potenciales variaciones menores, por ejemplo, para compensar diferencias menores entre distintas calidades de un excipiente, teniendo en cuenta que algunos de estos son a su vez mezclas de diferentes especies químicas (por ejemplo, en el caso de monocaprilato de propilenglicol o aceite de ricino polioxilo) o pueden contener cantidades variables de ciertas impurezas tales como agua (por ejemplo, en el caso de propilenglicol). Por ejemplo, una desviación relativa de hasta el 10 % (como en 50 ± 5 % en peso), tal como el 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 % o 9 %, normalmente se consideraría una composición que tiene esencialmente la misma función.

50 Según otra realización preferida de la composición farmacéutica líquida, el vehículo líquido esencialmente consiste en monocaprilato de propilenglicol, aceite de ricino polioxilo, propilenglicol y no más de aproximadamente el 10 % en peso de otros componentes líquidos, en función del peso combinado de todos los constituyentes líquidos del vehículo líquido. Como se ha mencionado anteriormente, el vehículo líquido puede comprender otro constituyente líquido, tal como un tensioactivo opcionalmente líquido, agua o un disolvente orgánico, tal como etanol y, según esta realización específica, la cantidad total de este está restringida a aproximadamente el 10 % en peso con respecto al peso del vehículo líquido.

55 Con respecto al contenido de antagonista del receptor BK B2 de fórmula 1 en la composición farmacéutica líquida, esta se debe seleccionar en vista del tipo de sujeto que se va a tratar (por ejemplo, paciente humano pediátrico, paciente humano adulto), la indicación terapéutica y la presentación de la composición (es decir, si se presenta, por ejemplo, en forma de un líquido para administración oral, en forma de una cápsula de gelatina blanda, etc.). Preferentemente, la cantidad relativa del compuesto está en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 160 mg por g de la composición líquida. En este contexto, se debe interpretar que la cantidad del antagonista del receptor BK B2 de fórmula 1, cuando se expresa en forma de peso, se refiere a la cantidad de la forma no ionizada, no solvatada, del principio activo o, en otras palabras, la parte farmacológicamente activa del compuesto que también se declara como la dosis. Si, por ejemplo, se usa una forma hidrato del compuesto para preparar la composición farmacéutica líquida, el peso del principio activo excluye el agua de la hidratación (que debería ser parte del vehículo líquido, como se ha explicado anteriormente). En una realización específica, la cantidad del compuesto

de fórmula 1 es al menos de aproximadamente 5 mg por g de la composición líquida, que corresponde a aproximadamente el 0,5 % en peso. En otra realización específica, dicha cantidad es al menos aproximadamente 10 mg por g de la composición líquida, que corresponde a aproximadamente el 1 % en peso.

5 En otra realización preferida, la composición farmacéutica líquida exhibe un contenido del antagonista del receptor BK B2 en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg por g de la composición farmacéutica líquida, tal como en el intervalo de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 70 mg por g. En una realización preferida, su contenido está en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 65 mg por g, tal como en el intervalo de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg por g. Una ventaja en particular de la composición farmacéutica
10 líquida es que el vehículo líquido identificado por los inventores y descrito en el presente documento es capaz de alojar cantidades relativamente grandes del principio activo. En otras realizaciones preferidas, el contenido del antagonista del receptor BK B2 está en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 65 mg por g, tal como en el intervalo de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 65 mg por g. En realizaciones específicas, dicho contenido es de aproximadamente 20, 25, 30, 40 o 50 mg por g, que corresponde a aproximadamente el 2, 2.5, 3, 4 o 5 % en
15 peso, respectivamente.

Con respecto a todas las cantidades del antagonista del receptor BK B2 analizadas anteriormente, debe entenderse que estas preferencias también se aplican de específicamente al antagonista del receptor BK B2 según la fórmula 1 en donde R es deuterio.

20 Otra composición farmacéutica líquida preferida puede consistir esencialmente en:

(a) en función del peso total de la composición farmacéutica líquida, aproximadamente del 0,5 al 6,5 % en peso, tal como el 5 % en peso, de un compuesto según la fórmula 1, o un estereoisómero, sal o solvato del mismo, en donde R es deuterio; (b) en función del peso total de la composición farmacéutica líquida, aproximadamente del 93,5 al 99,5 % en peso de un vehículo líquido; en donde dicho vehículo líquido esencialmente consiste en: (i) aproximadamente 50 partes (en peso) de monocaprilato de propilenglicol, tal como monocaprilato de propilenglicol de tipo II; (ii) aproximadamente 40 partes (en peso) de aceite de ricino polioxilo, tal como aceite de ricino hidrogenado 40; (iii) aproximadamente de 5 a 10 partes (en peso) de propilenglicol; y (iv) hasta aproximadamente 5 partes (en peso) de agua; y opcionalmente (c) siendo el resto uno o más de otros excipientes disueltos o dispersos en el vehículo líquido. En otra realización específica, dicha composición farmacéutica líquida comprende aproximadamente el 5 % en peso del compuesto de fórmula 1 y no más excipientes disueltos o dispersos en el vehículo líquido.

35 La composición farmacéutica líquida de la invención se puede usar tal cual, es decir en forma de un medicamento formulado y presentado en forma de un líquido para administración oral, o se puede procesar más, por ejemplo, incorporándolo en una forma farmacéutica unitaria sólida tal como una cápsula. Para una presentación en forma de una forma farmacéutica líquida, se puede envasar en una unidad de acondicionamiento primaria o recipiente adecuado para comprender tanto una dosis única como múltiples dosis del principio activo. Como se usa en el presente documento, una unidad de acondicionamiento primaria es un medio de conservación o medio de envasado que
40 mantiene la formulación farmacéutica de modo que está directamente en contacto con ella. Un ejemplo de una combinación de medios de acondicionamiento que juntos forman una unidad de acondicionamiento primario es una botella junto con un tapón de rosca.

45 Una dosis individual se puede alojar, por ejemplo, en una botella, vial o ampolla de cristal o plástico. Como alternativa, se puede usar un sobre o *stick pack*. Como unidad de acondicionamiento primario para contener múltiples dosis de la composición líquida, son adecuadas botellas de vidrio o plástico. Para facilitar la extracción de una cantidad medada de la composición, se puede usar un auxiliar de dosificación o dispensación, que puede ser parte de la unidad de acondicionamiento primario o estar separado. Según una de dichas realizaciones, la invención proporciona una unidad de acondicionamiento primario que comprende la composición líquida a como se ha descrito anteriormente y un auxiliar de dosificación o dispensación. En una realización más, el auxiliar de dosificación o dispensación es una bomba de dosificación. Opcionalmente, la bomba de dosificación se puede conectar directamente a los medios de acondicionamiento primario; por ejemplo, el recipiente de acondicionamiento primario puede ser una botella de vidrio o plástico provista con una tapa que se puede desenroscar y sustituir por una bomba de dosificación de rosca.

55 En otra realización preferida, la composición farmacéutica líquida se presenta como una forma farmacéutica única en forma de una cápsula que se rellena con la composición farmacéutica líquida. Por consiguiente, otro aspecto de la invención es una cápsula para administración oral que comprende la composición farmacéutica líquida como se ha descrito anteriormente. Opcionalmente, la cápsula puede ser una cápsula dura, en particular una cápsula de gelatina dura.

60 En una de las realizaciones preferidas, la cápsula es una cápsula blanda, también denominada cápsula de gelatina blanda o *softgel*. Más específicamente, la cápsula blanda preferentemente comprende una pared de la cápsula que comprende gelatina, agua y al menos un plastificante. En este contexto, una pared de la cápsula significa la cubierta de una cápsula que rodea, o encapsula, el material líquido de relleno, que es, en el presente caso, la composición farmacéutica líquida según se divulga en el presente documento. Además, en el contexto de las cápsulas de gelatina blandas, un "plastificante" es un excipiente farmacéutico que se usa para hacer que la pared de la cápsula sea más
65

elástica y flexible, y para minimizar su fragilidad y el riesgo de agrietado. Hasta cierto punto, el agua también tiene un efecto plastificante en el material para las paredes de la cápsula de gelatina; en el contexto de la presente invención, sin embargo, se debe entender que el término "plastificante" excluye el agua.

- 5 El componente principal de la cápsula de gelatina blanda es habitualmente la propia gelatina. Gelatina es un término genérico para una mezcla de fracciones de proteínas purificadas obtenidas bien por hidrólisis ácida parcial (gelatina de tipo A) o bien por hidrólisis alcalina parcial (gelatina de tipo B) de colágeno de origen animal obtenido de huesos de ganado vacuno y porcino, piel de ganado vacuno (cuero), piel de cerdo y piel de pescado. La gelatina también puede ser una mezcla de ambos tipos. Las fracciones de proteínas constan casi por completo de aminoácidos unidos por enlaces amida para formar polímeros lineales, que varían en longitud molecular de 20.000 a 200.000.

- 10 La fuerza mecánica de un material de gelatina se puede caracterizar por el número Bloom, también denominado valor Bloom, que se determina mediante la prueba de Bloom, que expresa el peso en gramos que necesita un émbolo normalizado para deprimir 4 mm la superficie de una muestra de gel de gelatina sin romperla. Habitualmente, la muestra de gel de gelatina se prepara en forma de una solución de gelatina al 6,67 % que se solidifica a aproximadamente 10 °C durante varias horas. En general, se encuentra un número Bloom más alto para materiales de gelatina con un peso molecular medio alto, y viceversa. Si se usa una mezcla de distintos tipos de gelatina, se debe interpretar que el valor Bloom - en el contexto de la presente invención - se refiere a la mezcla.

- 15 Los inventores descubrieron que, en principio, se pueden usar ambos tipos de gelatina para fabricar las cápsulas blandas según la invención, es decir, el tipo A y el tipo B. Además, también se pueden usar gelatinas de diferentes fuerzas de gelificación siempre que estén suficientemente plastificadas. En una realización, la gelatina de la pared de la cápsula tiene un valor Bloom en el intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 250.

- 20 En otra realización preferida, el valor Bloom (o número Bloom) de la gelatina está en el intervalo de aproximadamente 130 a aproximadamente 220, y en otras realizaciones, el valor Bloom es aproximadamente 150 ± 20 o aproximadamente 200 ± 20 , respectivamente. En algunas realizaciones específicas más, la gelatina es una gelatina de tipo A con un valor Bloom de aproximadamente 195, o es una gelatina de tipo B con un valor Bloom de aproximadamente 150, respectivamente.

- 30 Con respecto al plastificante, este puede, por ejemplo, seleccionarse entre glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, sorbitano, maltitol, jarabe de maíz, ésteres de ácido cítrico tales como citrato de trietilo, o combinaciones de cualquiera de estos. En una realización preferida, la cápsula de gelatina blanda comprende una pared de cápsula que comprende gelatina, agua y al menos un plastificante seleccionado entre propilenglicol, glicerol, sorbitol, sorbitano, mezclas plastificantes con base de sorbitol o cualquier combinación de los mismos.

- 35 Si se usa sorbitano, es preferible que se use también sorbitol. Por ejemplo, se puede usar una mezcla de sorbitol y sorbitano (actualmente comercializado, por ejemplo, como Sorbitol Special® de ISP). Dichas mezclas de sorbitol con uno o más de otros excipientes para modificar las propiedades plastificantes, también denominadas mezcla plastificante con base de sorbitol, habitualmente también tienen la ventaja de que comprenden sorbitol en una forma esencialmente no cristalizable. En este contexto, la expresión "sorbitol no cristalizable" también se usa para incluir las mezclas plastificantes con base de sorbitol tales como las combinaciones sorbitol-sorbitano, por ejemplo Sorbitol Special®, en la que el sorbitol se hace no cristalizable mediante la adición de sorbitano y/u otro aditivo. Otra mezcla preferida de plastificante con base de sorbitol es Polysorb® 85/70/00 comercializado por Roquette, que se describe como sorbitol líquido, parcialmente deshidratado. De manera más precisa, el producto es una mezcla de sorbitol (20-40 %), 1,4-anhidro-D-glucitol (20-30 %) y jarabe de maíz hidrogenado (20-25 %). Dichos productos se describen también en la monografía USP, "Sorbitol Sorbitan Solution" (antiguamente "Anhidridized liquid sorbitol"), o en la monografía Ph.Eur., "Sorbitol, liquid, partially dehydrated".

- 40 En otra realización preferida, la pared de la cápsula está plastificada al menos con glicerol. También se prefiere una composición de la pared de la cápsula que comprende glicerol y al menos otro plastificantes. En una realización preferida, el segundo plastificante se selecciona entre sorbitol no cristalizable (o sorbitol-sorbitano o sorbitol líquido parcialmente deshidratado) y propilenglicol.

- 55 La cantidad del plastificante o, en caso de usar más de un plastificante, la cantidad total de plastificante en la composición de la pared de la cápsula antes de la encapsulación y secado de las cápsulas (es decir, la cantidad en la composición de gel húmedo usada para el proceso de encapsulación) se debe seleccionar preferentemente en el intervalo de aproximadamente 15-35 % en peso, con respecto al peso total de la composición de la pared de la cápsula húmeda. Una vez más, en el contexto de la presente invención, el agua se excluye de la cantidad de plastificante. En otra realización preferida, la cantidad de plastificante en la composición de la pared de la cápsula está en el intervalo de aproximadamente el 15-30 % en peso, y en particular en el intervalo de aproximadamente el 18-28 % en peso.

- 60 La cantidad de plastificante también se puede expresar como una proporción de la cantidad de gelatina (total) y la cantidad de plastificante (total) en la pared de la cápsula. La ventaja de referirse a esta proporción es que es relativamente independiente del contenido de agua; no difiere drásticamente entre la masa de gelatina húmeda y la pared de la cápsula de gelatina blanda seca después de la fabricación, aunque puede cambiar con el tiempo debido

a la posible migración del plastificante de la pared de la cápsula al relleno de la cápsula, o viceversa. En algunas realizaciones preferidas, la proporción se selecciona en el intervalo de aproximadamente 1,0 a 3,0, o en el intervalo de aproximadamente 1,3 a 2,8, o de aproximadamente 1,3 a 2,5, respectivamente.

5 Si la pared de la cápsula blanda comprende un segundo plastificante además del glicerol, el cual es preferentemente propilenglicol o sorbitol (que incluye las mezclas de sorbitol-sorbitano o sorbitol líquido parcialmente deshidratado), la proporción en peso de glicerol con el segundo plastificante se puede seleccionar como se sabe generalmente en la técnica. Por ejemplo, la proporción puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1-10, o en el intervalo de aproximadamente 0,2-5. En una de las realizaciones preferidas, la proporción está en el intervalo de aproximadamente

10 0,5-2.

Los inventores han descubierto que cuando se observan las preferencias con respecto a la composición de la pared de la cápsula de gelatina blanda, la composición líquida podría encapsularse con éxito y que se puede evitar en gran medida la fragilidad de la cápsula y la formación de películas.

15 La cantidad de agua en la pared de la cápsula blanda, o inicialmente en la masa de gel húmeda proporcionada para preparar las cápsulas, se puede seleccionar en los intervalos habituales según se necesite para asegurar la procesabilidad. Por ejemplo, la masa de gelatina blanda puede tener un contenido inicial de agua de aproximadamente

20 el 20-60 % en peso. En algunas realizaciones, el contenido de agua se selecciona en el intervalo de aproximadamente el 25-45 % en peso. Se debe indicar que el contenido de agua se debe calcular de modo que incluya el agua introducida por otros excipientes, tales como glicerol (por ejemplo, si se usa glicerol al 85 %) o solución de sorbitol-sorbitano. La proporción en peso de la gelatina (total) con el agua (total) también se puede seleccionar como se usa habitualmente en la fabricación de cápsulas blandas, es decir, en el intervalo de aproximadamente 0,5-2.

25 Opcionalmente, la pared de la cápsula puede comprender uno o más de otros ingredientes, tales como uno o más excipientes seleccionados entre agentes colorantes, pigmentos, opacificantes, saborizantes y lubricantes. Habitualmente, estos excipientes se pueden incorporar en cantidades relativamente bajas para que estos puedan realizar sus respectivas funciones. Por ejemplo, se puede usar dióxido de titanio como opacificante, habitualmente en una cantidad de hasta el 3 % en peso. De manera similar, si se desea una cápsula con color, se pueden añadir

30 colorantes tales como uno o más óxidos de hierro, habitualmente en cantidades pequeñas, tales como hasta aproximadamente el 5 % en peso. La pared de la cápsula también puede comprender pequeñas cantidades de auxiliares de procesamiento, tales como lubricantes. Un ejemplo de un posible lubricante adecuado es un aceite grado neutro (triglicéridos líquidos). Opcionalmente, se puede añadir un tensioactivo tal como lecitina al aceite.

35 Según otro aspecto, la invención se refiere al uso de la composición farmacéutica líquida como se ha descrito en el presente documento para la fabricación de una cápsula, en particular, una cápsula blanda como también se ha descrito anteriormente. Expresado en términos de un proceso, la invención proporciona un método para preparar una cápsula blanda usando la composición farmacéutica líquida según se describe en el presente documento.

40 El método se puede caracterizar por las etapas siguientes:

(a) proporcionar la composición líquida como se describe en el presente documento;

45 (b) proporcionar un material húmedo para la pared de la cápsula que comprende gelatina, agua, un primer plastificante que es glicerol y un segundo plastificante que se selecciona entre sorbitol y propilenglicol;

(c) encapsular la composición líquida dentro del material húmedo de la cápsula de modo que se forme una cápsula;

50 (d) secar la cápsula formada en la etapa (c); y opcionalmente

(e) conservar la cápsula seca.

Con respecto a los parámetros del proceso, el método se puede realizar usando equipos y ajustes convencionales.

55 Con respecto a la composición farmacéutica líquida proporcionada en la etapa (a), se enfatiza que las mismas características y preferencias opcionales se aplican como se ha descrito en el contexto de ese aspecto de la invención. Por ejemplo, también es una de las realizaciones preferidas del método para preparar una cápsula blanda en donde, en la etapa (a), se proporciona una composición líquida que esencialmente consiste en:

- en función del peso total de la composición líquida, de aproximadamente el 0,5 al 6,5 % en peso - tal como el

60 5 % en peso - de un compuesto según la fórmula 1, o a estereoisómero, sal o solvato del mismo, en donde R es deuterio;

- en función del peso total de la composición líquida, de aproximadamente el 93,5 al 99,5 % en peso de un

vehículo líquido, consistiendo dicho vehículo esencialmente en:

(i) aproximadamente 50 partes (en peso) de monocaprilato de propilenglicol, tal como monocaprilato de

propilenglicol de tipo II;

- (ii) aproximadamente 40 partes (en peso) de aceite de ricino, tal como aceite de ricino hidrogenado 40;
- (iii) aproximadamente de 5 a 10 partes (en peso) de propilenglicol; y opcionalmente
- (iv) hasta aproximadamente 5 partes (en peso) de agua; y opcionalmente

5 - siendo el resto uno o más de otros excipientes disueltos o dispersos en el vehículo líquido.

En otra realización preferida, la invención proporciona una cápsula blanda que se puede obtener por el método caracterizado por las etapas (a) a (e). A la vista de los cambios que puede experimentar una cápsula blanda durante su periodo de validez, por ejemplo, debido a la migración de un plastificante desde la pared de la cápsula al líquido de relleno o la migración de un ingrediente desde el líquido de relleno a la pared de la cápsula, cambiando de este modo la composición cuantitativa tanto del relleno líquido como de la pared de la cápsula a lo largo del tiempo, parece totalmente apropiado definir la cápsula blanda en términos de su proceso de fabricación y sus materiales de partida (o intermedios).

15 Según otro aspecto de la invención, la composición farmacéutica líquida, o la cápsula que comprende dicha composición, se puede usar en el tratamiento agudo o crónico de un sujeto que padece una enfermedad o afección que responde a la modulación del receptor de bradicinina B2. Los ejemplos de enfermedades o afecciones que responden a la modulación del receptor BK B2, incluyen una enfermedad o afección tal como un trastorno cutáneo; enfermedad ocular; enfermedad del oído; enfermedad de la boca, garganta y respiratoria; enfermedad gastrointestinal; enfermedad del hígado, vesícula biliar y pancreática; enfermedad del tracto urinario y del riñón; enfermedad de los órganos genitales masculinos y de los órganos genitales femeninos; enfermedad del sistema hormonal; enfermedad metabólica; enfermedad cardiovascular; enfermedad de la sangre; enfermedad linfática; trastorno del sistema nervioso central; trastorno del cerebro; enfermedad del sistema musculoesquelético; trastorno de alergia; dolor; enfermedad infecciosa; trastorno inflamatorio; lesión; trastorno inmunológico; cáncer; enfermedad hereditaria; y edema. Expresado en otras palabras, un aspecto de la invención se refiere a un método para tratar un sujeto que padece cualquier enfermedad o afección que responde a la modulación del receptor de bradicinina B2, en donde el método comprende la administración de una composición o cápsula como se ha descrito anteriormente. De manera similar, la invención proporciona el uso de una composición o cápsula descrita en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquier enfermedad o afección que responde a la modulación del receptor de bradicinina B2, tal como el tratamiento agudo o crónico de una enfermedad o afección que responde a la modulación del receptor BK B2.

35 Como se usan en el presente documento, se debe interpretar que las expresiones "tratamiento", "que trata" y similares incluyen cualquier tipo de tratamiento profiláctico o terapéutico. De esta manera, incluye la prevención, tratamiento o terapia de una enfermedad o su reparación, o de cualquiera de los síntomas asociados con dicha enfermedad o afección. Además, en el contexto de la invención, "agudo" incluye cualquier régimen de administración no crónico, por ejemplo, una única administración de una dosis individual eficaz de una composición o cápsula descrita en el presente documento, así como un régimen de dosificación esporádico o regular durante un periodo de tiempo relativamente corto, tal como hasta cuatro semanas o hasta dos semanas. En una de las realizaciones preferidas, la composición líquida o la cápsula proporcionada por la invención se usa para el tratamiento agudo de una enfermedad o afección que responde a la modulación del receptor de bradicinina B2.

45 Se puede considerar que las enfermedades o afecciones siguientes responden, o al menos posiblemente responden, a la modulación del receptor de bradicinina B2:

Trastornos cutáneos, que incluyen, sin limitación, trastornos tales como envejecimiento de la piel, eflorescencias de la piel que incluyen úlceras por presión, úlceras decubitales, piel irritada, sensible y disestésica, eritema, erupciones, edema cutáneo, psoriasis, eccema, síndrome de Netherton, liquen, infecciones cutáneas inducidas por bacterias, virus, hongos y parásitos, que incluyen forúnculo, absceso, flemón, erisipela, foliculitis e impétigo, piojos, sarna y herpes simple, acné, exantema, dermatitis que incluye dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, neurodermatitis, daño por radiación, quemadura solar, prurito, picor, prurito colestático, prurito crónico, prurigo crónico, prurigo nodular, urticaria, urticaria espontánea crónica, urticaria inducible crónica, urticaria por frío, síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS), síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS), síndrome autoinflamatorio por frío asociado al gen FXII (FACAs), psoriasis, micosis, ulceración de tejido, epidermolísis ampollosa, heridas que incluyen la curación anormal de heridas, quemaduras, congelación, inflamación de la piel y edema provocado por venenos, alopecia, escama capilar, callo, verruga y panaris.

60 Enfermedades oculares, que incluyen, sin limitación, trastornos inflamatorios tales como escleritis, conjuntivitis, quemosis, iritis, iridociclitis, uveítis, corioretinitis, así como trastornos tales como trastornos circulatorios retinocoroidales, infecciones bacterianas de los ojos, conjuntivitis inespecífica e irritaciones oculares, retinopatía de prematuridad, vitreorretinopatía proliferativa, degeneración macular (incluyendo la degeneración macular senil y las formas húmedas y secas), enfermedades corneales, que incluyen el rechazo del injerto corneal, lesión corneal, cicatrices corneales, ulceración de la córnea, bruma corneal, queratocono, glaucoma (preferentemente glaucoma de ángulo abierto), miopía, glaucoma ocular, hipertensión ocular, daño del vaso ocular, angiogénesis, fibrosis ocular (por ejemplo, fibrosis subcapsular anterior, opacidades subcapsulares posteriores, opacidades capsulares posteriores, turbidez corneal después de cirugía con láser, cicatrización subconjuntival después de cirugía de glaucoma),

vitreorretinopatía proliferativa (PVR), infecciones oculares bacterianas, que incluyen orzuelo y ptilosis.

Enfermedades del oído, que abarcan, pero no se limitan a, trastornos tales como la enfermedad de Meniere, inflamación del oído medio, inflamación del canal auditivo externo y pérdida auditiva aguda.

5 Enfermedades de boca, garganta y respiratorias, que comprenden, sin limitación, trastornos tales como inflamación de la mucosa oral y encías que incluyen afta y estomatitis, parodontitis, epiglotitis, faringitis, laringotraqueitis, amigdalitis, resfriado común, angina de pecho, rinitis, que incluye rinitis alérgica estacional o rinitis alérgica perenne, rinorrea, sinusitis de cualquier tipo, etiología o patogénesis o sinusitis que es un miembro seleccionado del grupo que
10 consiste en sinusitis purulenta o no purulenta, sinusitis aguda y crónica y sinusitis etmoidea, frontal, maxilar o esfenoide, expectoración, neumoconiosis de cualquier tipo o génesis, que incluye, por ejemplo, aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, siderosis, silicosis, tabacosis y, en particular, bisinosis, bronquitis, tos, traqueítis, congestión, neumonía, infiltrado pulmonar eosinófilo, neumonía eosinófila crónica, fibrosis pulmonar idiopática y otras enfermedades pulmonares fibróticas, enfermedad pulmonar fibrótica relacionada con el tratamiento, por ejemplo,
15 relacionada con radiación, quimioterapia, amiodarona o nitrofurantoína, sarcoidosis, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), síndrome respiratorio agudo grave (SARS), enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19), broncoconstricción, asma de cualquier tipo, etiología o patogénesis, o asma que es un miembro seleccionado entre el grupo de asma atópica, asma no atópica, asma alérgica y no alérgica, asma extrínseca provocada por factores ambientales, asma intrínseca provocada por perturbaciones fisiopatológicas, asma bronquial, asma mediada por IgE, asma esencial y asma esencial de causa desconocida o no aparente, asma verdadera, asma enfisematosa, asma inducida por el ejercicio, asma laboral, asma infecciosa provocada por infección bacteriana,
20 fúngica protozoaria o vírica, asma incipiente, síndrome sibilante del lactante, hiperreactividad bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), COPD que se caracteriza por obstrucción progresiva, irreversible, de las vías aéreas, síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) y exacerbación de la hiperreactividad de las vías aéreas como consecuencia de otro tratamiento farmacológico, disnea, lesión alveolar hiperóxica, enfisema pulmonar, pleuresía, tuberculosis, exposición a gran altitud, es decir, enfermedad de montaña aguda y, preferentemente, edema pulmonar a gran altitud (HAPE), tos resistente, hiporreactividad bronquial.

Enfermedades gastrointestinales, que incluyen, sin limitación, trastornos que incluyen esofagitis, gastritis, estómago irritable, úlcera gástrica y duodenal, íleon, colon irritable, enfermedades inflamatorias intestinales que incluyen la
30 enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, enteritis, gastro- y colopatía hipertensas, colitis, peritonitis, apendicitis, rectitis, hemorragia gastrointestinal provocada por una hipertensión portal, circulación colateral o hiperemia, síndrome de evacuación gástrica rápida post-gastrectomía, malestar digestivo, diarrea, hemorroides, enfermedades de gusanos, cólico abdominal y cólico de partes del sistema gastrointestinal.

Enfermedades del hígado, vesícula biliar y pancreática, que abarcan, pero no se limitan a, trastornos tales como hepatitis, cirrosis hepática, fibrosis hepática (por ejemplo, debido a infecciones víricas (VHB/VHC), toxinas (alcohol), hígado graso, estasis biliar, hipoxia), hipertensión portal, síndrome hepatorenal, edema hepatogénico, ascitis no maligna, colangitis, colecistitis, pancreatitis aguda y crónica, y cólico biliar.

Enfermedades del tracto urinario y renales, que incluyen, sin limitación, infecciones del tracto urinario tales como cistitis aguda y crónica, cistitis intersticial, vejiga irritable, vejiga hiperactiva, incontinencia que incluye, pero no se limita a, incontinencia de esfuerzo, de urgencia y refleja, hiperplasia prostática benigna, enfermedad renal crónica, uretritis, enfermedades renales inflamatorias que incluyen glomerulonefritis, enfermedad glomerular del riñón, nefritis
45 intersticial, pielonefritis, diuresis, proteinuria, natriuresis, calciuresis, trastornos del equilibrio hídrico, trastornos del equilibrio electrolítico, trastornos del equilibrio ácido-base y cólico renal, fibrosis renal, disfunción crónica del aloinjerto renal, nefropatía inducida por contraste.

Enfermedades de los órganos genitales masculinos y los órganos genitales femeninos, que incluyen, sin limitación, movilidad alterada de los espermatozoides, infertilidad masculina, orquitis, prostatitis, potenciación de la próstata, mastitis, enfermedades inflamatorias de la pelvis, infecciones vaginales y dolor, anexitis, colpitis, ulcus suave, sífilis, síndrome de hiperestimulación ovárica y purgaciones.

Enfermedades del sistema hormonal, que incluyen, sin limitación, trastornos y dolor menstruales, alteración climática, emesis, contracciones uterinas prematuras, parto prematuro, endometriosis, endometritis, mioma, pre-eclampsia.

Enfermedades metabólicas, que incluyen, sin limitación, trastornos tales como diabetes, incluyendo diabetes mellitus no dependiente de insulina, retinopatía diabética, edema macular diabético, nefropatía diabética y neuropatía diabética, resistencia a la insulina y ulceración diabética, enfermedades del metabolismo de las proteínas y purinas tales como la gota y el trastorno del lipometabolismo, hipoglucemia.

Enfermedades cardiovasculares, que incluyen, sin limitación, trastornos que incluyen permeabilidad vascular, vasodilatación, hiperemia, trastornos circulatorios periféricos, sobrecarga de volumen cardíaco, trastornos circulatorios arteriales, que incluyen aneurisma aórtico, aneurisma aórtico abdominal, aneurisma aórtico cerebral, hipertensión, hipotensión intradialítica inducida e hipotensión asociada a septicemia, reestenosis después de angioplastia coronaria

transluminal percutánea, aterosclerosis que incluye rotura de la placa aterosclerótica, hemangioma, angiofibroma, trastornos venosos tales como trombosis, varicosidad, flebitis, tromboflebitis, flebotrombosis, cardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria, síndrome carcinoide, angina de pecho, disritmias cardíacas, enfermedades cardíacas inflamatorias, que incluyen endocarditis, pericarditis y pericarditis constrictiva, miocarditis, infarto de miocardio, síndrome postinfarto de miocardio, dilatación ventricular izquierda, lesión post reperfusión isquémica, choque y colapso que incluyen choque séptico, alérgico, postraumático y hemodinámico, embolia del fluido amniótico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), que incluye SIRS provocado por derivación del pulmón cardíaco durante la cirugía, septicemia y complicaciones internas y externas durante la cirugía de derivación cardiopulmonar (que incluyen, pero no se limitan a, efectos hemodinámicos adversos después de la reversión de la heparina con sulfato de protamina.

Enfermedades de la sangre, que incluyen, sin limitación, trastornos tales como coagulación, coagulopatía intravascular diseminada, hemorragia, diátesis hemorrágica, hipercolesterolemia e hiperlipemia, choque hipovolémico, hemoglobinuria paroxística nocturna.

Enfermedades linfáticas, que incluyen, sin limitación, esplenomegalia, linfangitis, linfadenitis y adenoides hiperplásicas.

Trastornos del sistema nervioso central, que incluyen, sin limitación, trastornos tales como enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, que incluyen encefalitis, meningitis, encefalomiелitis, meningoencefalitis, hidrocefalia, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, edema de la médula espinal, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso, esclerosis múltiple, trastornos neurodegenerativos agudos y crónicos, que incluyen envejecimiento, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica, neuritis y neuropatía periférica, depresiones, anorexia, ansiedad y esquizofrenia, trastornos del sueño.

Trastornos cerebrales, que incluyen, sin limitación, trastornos tales como mejora nootrópica o cognitiva, angiopatía amiloidea cerebral, accidente cerebrovascular, trauma en la cabeza y el cerebro, traumatismo craneoencefálico, tumor cerebral, daño cerebral por calor, isquemia cerebral, hemorragia cerebral, edema cerebral post traumático y post isquémico, edema cerebral general, enfermedad de montaña aguda y preferentemente edema cerebral a gran altitud (HACE), edema cerebral citotóxico, edema cerebral vasogénico, edema cerebral posquirúrgico, edema cerebral asociado con enfermedades metabólicas, aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica o barrera tumoral hematoencefálica.

Enfermedades del sistema musculoesquelético, que incluyen, sin limitación, trastornos tales como trastornos inflamatorios musculoesqueléticos, artrosis, osteoartritis, condroporosis después de traumatismo articular o inmovilización relativamente larga de una articulación después de lesiones de menisco o rótula o desgarró de ligamentos, artritis reumatoide de cualquier tipo, etiología o patogénesis, que incluye artritis aguda, artritis gotosa aguda, artritis inflamatoria crónica, artritis degenerativa, artritis infecciosa, artritis de Lyme, artritis proliferativa, artritis vertebral, artritis séptica, artritis psoriásica, poliartritis crónica, reumatismo, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, lumbago, espondilitis, espondiloartritis, espondilitis anquilosante, osteomiелitis, esguince, tenosinovitis, reabsorción ósea inducida por inflamación, fractura o similares, osteoporosis, dolor musculoesquelético y endurecimiento, síndrome del disco vertebral.

Trastornos alérgicos, que incluyen, sin limitación, trastornos tales como reacciones alérgicas generales, alergia alimentaria, choque anafiláctico, hipersensibilidad alérgica de contacto, reacciones alérgicas en la piel, asma alérgica, conjuntivitis primaveral y rinitis alérgica estacional o perenne.

Dolor, que incluye, sin limitación, dolor mediado central y periféricamente, dolor vascular, dolor visceral, dolor inflamatorio mediado, dolor neurálgico, dolor referido, dolor nociceptivo, dolor reflexivo, dolor psicossomático, dolor agudo tal como el provocado por una lesión aguda, trauma o cirugía de huesos, músculo, tejido, tejido blando, órganos, hiperalgesia inducida por opioides, dolor tras picadura de insecto, síndrome de dolor después de accidente cerebrovascular, dolor postoperatorio, dolor progresivo relacionado con la enfermedad, dolor crónico tal como el causado por condiciones de dolor neuropático (que incluyen, pero no se limitan a, síndrome de dolor regional complejo, causalgia, enfermedad de Sudeck, distrofia simpática refleja, neuropatía diabética periférica, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, dolor relacionado con cáncer, dolor asociado a artritis reumatoide, artrosis, tenosinovitis, gota, menstruación y angina, fibromialgia, dolor ocular, dolor de espalda, cefalea, cefalea en racimo, cefalea tensional, migraña, dolor inflamatorio, que puede estar asociado a inflamación aguda o inflamación crónica. El dolor inflamatorio incluye, pero no se limita a, dolor neuropático, dolor isquémico, dolor inducido por artritis, dolor muscular inducido por inflamación aguda o crónica, neuralgia causada por inflamación aguda o crónica, hiperalgesia. También neuropatía periférica inducida por quimioterapia, hiperalgesia, hiperalgesia inducida por opioides y fiebre. Además, los compuestos de la invención son útiles como agente analgésico para su uso durante la anestesia general y monitorizada.

Enfermedades infecciosas, que incluyen, sin limitación, enfermedades que incluyen aquellas mediadas por bacterias, virus, hongos, parásitos, protozoos, priones o infecciones micobacterianas. En particular, la presente invención es útil para tratar infecciones bacterianas provocadas por *Streptococcus*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Staphylococcus*,

Klebsiella, *Moracella*, *Haemophilus* y *Yersinia*. Los ejemplos de las infecciones bacterianas que se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención incluyen, pero no se limitan a enfermedades tales como peste, septicemia, tífus epidémico, intoxicación alimentaria, tétanos, escarlatina, tos ferina, difteria. Los ejemplos de infecciones víricas que se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, enfermedades tales como la varicela y el herpes zoster, SIDA, gripe, fiebre del virus del dengue, enfermedad SARS-CoV-2 (COVID-19), enfermedad por hantavirus, viruela y enfermedades infantiles tales como sarampión, rubéola, paperas, poliomielitis anterior aguda. La presente invención es útil para el tratamiento de infecciones por protozoos y parásitos provocadas por *Schistosoma mansoni*, *Dermatofagooides farinae*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania* y *Plasmodium* inductores de malaria. Los ejemplos de infecciones por priones que se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, enfermedades tales como la encefalopatía espongiiforme bovina (BSE), enfermedad de Creutzfeldt Jacob y kuru, dengue, fiebre hemorrágica.

Trastornos inflamatorios, que incluyen, sin limitación, trastornos tales como la reacción de fase aguda, inflamación local y sistémica e inflamación provocada por otras enfermedades de cualquier tipo, etiología o patogénesis y provocada por aquellas enfermedades inflamatorias especificadas en esta solicitud.

Lesiones: Dentro de la presente solicitud, el término "lesiones" incluye, pero no se limita a, trauma múltiple, trauma en la cabeza y el cerebro, lesión tisular hipertensiva, lesiones pulmonares, heridas externas, internas y quirúrgicas, lesión por quemadura, que incluye, pero no se limita a, lesión térmica, lesión eléctrica, quemaduras químicas, lesión por frío, radiación ionizante y quemaduras solares.

Trastornos inmunológicos, que incluyen, sin limitación, trastornos tales como hiperestesia, trastornos autoinmunitarios, rechazo de injerto en trasplante, toxicidad de trasplante, inflamación granulomatosa/remodelación de tejidos, miastenia grave, inmunosupresión, enfermedades del inmunocomplejo, sobre- y subproducción de anticuerpos, vasculitis, función de injerto retardada, lupus.

Cánceres, que incluyen, sin limitación, trastornos tales como cáncer de tumor sólido, que incluye cáncer de mama, cáncer de pulmón (cáncer de pulmón de células no microcíticas y cáncer de pulmón de células microcíticas), cáncer de próstata, cánceres de la cavidad oral y faringe (labio, lengua, boca, faringe), esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso, colon, recto, vesícula biliar y vías biliares, páncreas, laringe, pulmón, hueso, osteosarcoma, tejido conjuntivo, cáncer de piel, que incluye el síndrome de Kaposi, melanoma y metástasis cutáneas, cáncer epidermoide, carcinoma de células basales, cuello uterino, cuerpo del endometrio, cáncer de ovario, testículos, vejiga, uréter y uretra, riñón, ojo, cerebro y sistema nervioso central, seudotumor cerebral, sarcoma, sarcoide, tiroides y otras glándulas endocrinas (que incluye, pero no limitado a, tumores carcinoides), enfermedad de Hodgkin, linfomas no de Hodgkin, mieloma múltiple, neoplasias hematopoyéticas, que incluyen leucemias y linfomas, que incluyen linfomas linfocíticos, granulocíticos y monocíticos, invasión tumoral, metástasis, ascitis, crecimiento tumoral y angiogénesis.

Enfermedades hereditarias, que incluyen, sin limitación, trastornos tales como angioedema hereditario y edema angioneurótico, condrocalcinosis, enfermedad de Huntington, mucoviscidosis.

Edema, como se usa en el presente documento, incluye, pero no se limita a, edema general, que incluye cualquier forma y/o tipo de angioedema (AE), y edema provocado por inflamación, edema inducido por deficiencia de factor XII, otros fármacos, por ejemplo, angioedema inducido por fármacos, que incluye, pero no se limita a, angioedema inducido por el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, angioedema inducido por fármacos, angioedema inducido por terapia trombolítica, infección, quemaduras, lesiones, traumatismo, congelación, cirugía, distorsiones, fracturas, exposición a gran altitud (por ejemplo, edema pulmonar a gran altitud (HAPE) y edema cerebral a gran altitud (HACE)), enfermedades y trastornos hereditarios, autoinmunitarios y de otro tipo, en particular, pero no limitados a aquellos trastornos especificados en esta solicitud, edema inducido por estrés (hinchazón pronunciada) del intestino.

Síndromes de fuga capilar, que incluyen, sin limitación, síndrome de fuga capilar sistémica en septicemia, quemadura, alergia, afecciones inducidas por fármacos/toxinas, trasplante de órganos y terapia con citocina IL-2.

En una realización preferida, la composición farmacéutica líquida o cápsula se usa en el tratamiento agudo o crónico del angioedema (AE), que incluye angioedema hereditario (HAE), angioedema adquirido (AAE), angioedema idiopático no histaminérgico mediado por bradicinina, angioedema alérgico o angioedema inducido por fármaco, o angioedema mediado por bradicinina de causa indefinida. El angioedema hereditario (HAE) es un trastorno que se manifiesta en ataques recurrentes de hinchazón grave. La hinchazón a menudo afecta a los brazos, piernas, cara, tracto intestinal y también las vías aéreas. Si se ve afectado el tracto intestinal, pueden aparecer dolor abdominal y vómitos. La hinchazón de las vías aéreas puede dar como resultado su obstrucción bronquial y dificultades respiratorias. Los ataques agudos habitualmente duran varios días, y los pacientes con HAE padecen ataques con una frecuencia de aproximadamente cada dos semanas. El HAE puede ser de cualquier tipo, que incluyen HAE de tipo I, HAE de tipo II o HAE de tipo III, preferentemente HAE de tipo I o HAE de tipo II.

Según otra realización preferida, la composición farmacéutica líquida o cápsula se usa en el tratamiento de un prodromo o un ataque agudo de angioedema de un sujeto que padece, por ejemplo, angioedema hereditario. Como se ha mencionado anteriormente, la composición farmacéutica líquida según la invención muestra una velocidad notable de liberación del antagonista del receptor de bradicinina B2 de fórmula 1, a pesar del gran tamaño molecular

del compuesto y la escasa solubilidad en los líquidos fisiológicos. Con dicha administración rápida del principio activo en el torrente sanguíneo del paciente, la composición es particularmente ventajosa cuando se usa en el tratamiento de ataques agudos o episodios de hinchazón grave que requieren un inicio rápido de la acción del fármaco.

5 En una realización más, la composición farmacéutica líquida o cápsula se usa en tratamientos que comprenden la administración oral de la composición o cápsula respectiva una o dos veces al día, preferentemente durante un periodo de al menos dos semanas. Dado que la composición proporciona una liberación rápida del fármaco, casi como una inyección, su administración oral es mucho más conveniente que una inyección, lo que hace dicho régimen además particularmente ventajoso.

10 Otros aspectos de la invención, realizaciones, características y preferencias opcionales serán evidentes con los ejemplos y las reivindicaciones de la patente.

Otras definiciones

15 Por motivos de claridad, se proporcionan algunas definiciones más de términos que se usan a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones. Las definiciones se deben usar para determinar el significado de las expresiones respectivas a menos que el contexto requiera un significado diferente.

20 Los términos "un" o "una" no excluyen una pluralidad, es decir, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" se debe entender que incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente o requiera lo contrario. En otras palabras, todas las referencias a características o limitaciones singulares de la presente divulgación incluirán la característica o limitación plural y viceversa, a menos que se especifique explícitamente lo contrario o el contexto en el cual se hace la referencia indique claramente lo contrario. Los términos "un", "una", "el" y "la" por lo tanto, tiene el mismo significado que "al menos uno" o que "uno o más", a menos que se defina lo contrario. Por ejemplo, la referencia a "un ingrediente" incluye mezclas de ingredientes y similares.

30 Los términos "aproximadamente" o "aprox." compensarán la variabilidad permitida en la industria farmacéutica e inherente a los productos farmacéuticos, tales como diferencias en el contenido debido a la variación en la fabricación y/o la degradación del producto debida al tiempo. El término permite cualquier variación, lo que en la práctica farmacéutica permitiría que el producto que se evalúa se considere bioequivalente en un sujeto a la concentración citada de un producto reivindicado.

35 Las expresiones "agente activo", "agente terapéutico", "principio farmacéutico activo (API)", "principio activo", "fármaco", "agente bioactivo", se usan como sinónimos y se refieren a un compuesto o combinación de compuestos que son farmacéuticamente activos frente a una afección no deseada.

40 El término "composición" se refiere a cualquier tipo de composición en la que se pueden incorporar los ingredientes especificados, opcionalmente junto con cualquier otro constituyente.

45 El término "compuesto" se refiere a una sustancia química, que es un material que consiste en moléculas que tienen esencialmente la misma estructura química y propiedades. Para un compuesto molecular pequeño, normalmente las moléculas son idénticas con respecto a su composición atómica y su configuración estructural. Para un compuesto macromolecular o polimérico, las moléculas de un compuesto son muy similares pero no todas son necesariamente idénticas.

Las expresiones "comprender", "comprende" y "que comprende" y expresiones similares se deben interpretar en un sentido abierto e inclusivo, como "que incluye, pero no se limita a".

50 Los términos "esencialmente", "aproximado", "aproximadamente", "sustancialmente" y similares en relación con un atributo o valor, incluyen el atributo exacto o el valor preciso, así como cualquier atributo o valor que habitualmente se considere que entra dentro del intervalo o variabilidad normal aceptado en el campo técnico que se trate. Por ejemplo, "esencialmente libre de agua" significa que no se incluye agua de manera deliberada en una composición, pero no excluye la presencia de humedad residual.

55 La expresión "que consiste esencialmente en" se refiere a composiciones o formas farmacéuticas donde no se añaden más componentes distintos a los que se han enumerado. Sin embargo, pueden estar presentes cantidades muy pequeñas de otros materiales, tales como impurezas inherentes a los materiales. Además, cuando se hace referencia a, por ejemplo, "que consiste esencialmente en A, B, C y opcionalmente D", esto significa que no se añaden más componente a una composición o forma farmacéutica distintos de A, B, C y D, siendo D un componente opcional (es decir, no obligatorio) en dicha composición o forma farmacéutica.

60 La expresión "esencialmente libre" se refiere a una composición que contiene menos que una cantidad funcional del ingrediente respectivo, habitualmente menos del 1 % en peso, preferentemente menos del 0,1 % o incluso el 0,01 %, e incluyendo el cero por ciento en peso del ingrediente respectivo.

Ejemplos

Ejemplo 1: Composiciones líquidas A-H

- 5 Varias composiciones líquidas con base de monocaprilato de propilenglicol, aceite de ricino polioxilo y propilenglicol (véanse las **Tablas 1A y 1B**) se prepararon pesando y mezclando con respectivos constituyentes líquidos y combinando después la mezcla líquida con la cantidad especificada del principio activo de modo que se posibilita la disolución del principio activo (API) en la mezcla líquida. Como API, se usó el compuesto (S)-N-(1-deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-(difluorometoxi)acetamida
- 10 monohidrato. La cantidad o contenido del API se especifica como monohidrato. Por consiguiente, las composiciones líquidas comprendían la cantidad especificada del API monohidrato. Como monocaprilato de propilenglicol, se usó una calidad comercial de un monocaprilato de propilenglicol de tipo II (Capryol® 90). Como aceite de ricino polioxilo, se usó una calidad comercial de un aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40 (Kolliphor® RH40).

15

Tabla 1A

Ingrediente	A	B	C	D
API [mg/g]	30	20	20	20
Monocaprilato de propilenglicol [partes en peso]	20	20	30	40
Aceite de ricino polioxilo [partes en peso]	70	70	60	50
Propilenglicol [partes en peso]	10	10	10	10

Tabla 1B

Ingrediente	E	F	G	H
API [mg/g]	50	20	50	50
Monocaprilato de propilenglicol [partes en peso]	50	50	60	50
Aceite de ricino polioxilo [partes en peso]	40	40	30	30
Propilenglicol [partes en peso]	10	10	10	20

- 20 Como resultado, se observó que estas composiciones A-H incorporaron en principio activo en una forma totalmente disuelta, proporcionando una solución transparente, opalescente o turbia, sin residuos sólidos que pudieran indicar API no disuelto.

Ejemplo 2: Dilución de las composiciones líquidas A-H en medio acuoso

- 25 Se evaluaron las composiciones A-H en cuanto a su capacidad para mantener el API en su estado disuelto después de la dilución con un medio acuoso. Con este fin, se añadió un sustituto simple del fluido gástrico, es decir, agua acidificada a pH 3 con solución de ácido clorhídrico, a las muestras de las composiciones, para diluirlas en un factor de 10, es decir, a 10 veces su peso. Las muestras diluidas se conservaron a temperatura ambiente durante 3 horas.
- 30 Después de la dilución, todas las composiciones A-H formaron emulsiones o microemulsiones que eran físicamente estables, como se pudo observar visualmente, sin separación de las dos fases líquidas. Por consiguiente, se descubrió que las composiciones representaban SEDDS o SMEDDS, como se ha definido anteriormente. Además, las muestras diluidas no mostraron ninguna indicación de precipitación del fármaco. En otras palabras, las composiciones fueron capaces de estabilizar el principio activo en forma totalmente disuelta incluso cuando se diluyeron con un exceso
- 35 significativo de agua.

- Además, la muestra diluida obtenida a partir de la composición E se conservó a temperatura ambiente durante varios días y fue notablemente estable: Incluso después de 5 días, la muestra estaba aún en forma de una microemulsión opalescente con muy poca precipitación, mostrando que esta composición es particularmente ventajosa y capaz de
- 40 disolver el principio activo de modo que posibilita la absorción rápida y un inicio rápido de la acción.

Ejemplo 3: Robustez del desempeño de la composición líquida

- 45 Como se sabe que muchas formulaciones inicialmente prometedoras de diversas sustancias farmacológicas finalmente fracasan durante el desarrollo del producto comercial debido a un desempeño inconsistente o a una pobre robustez del desempeño, una composición líquida representativa según la invención, es decir, la composición E del ejemplo 1, se sometió a una serie de ensayos de robustez del rendimiento

Dilución en FaSSIF-V2

50

- Después de la administración terapéutica de la composición líquida (por ejemplo, mediante una cápsula blanda) es posible que la composición se diluya inicialmente con el líquido gastrointestinal. Para simular este escenario, se mezclaron muestras de la composición con FaSSIF-V2 (fluido intestinal en ayunas simulado V2), un sustituto biorrelevante ampliamente reconocido del fluido intestinal, para conseguir proporciones de dilución de 1/10 y 1/100,
- 55 respectivamente. Con fines de comparación, otra serie de muestras se diluyó con agua, usando las mismas

proporciones de dilución. Las muestras diluidas, que fueron todas microemulsiones opacas (también denominadas nanoemulsiones a la vista de sus tamaños de gota submicrométrica), se mantuvieron a 37 °C. Los tamaños de las gotas de la emulsión se midieron inmediatamente después de la dilución y después de 6 horas, usando un Malvern Zetasizer Nano ZS.

5 Como resultado, se descubrió que todas las muestras de dilución representaban emulsiones submicrométricas con diámetros de partícula promedio en número z en el intervalo de aproximadamente 50 a 200 nm. Se observaron diferencias menores en la que las muestras con una proporción de dilución de 1/10 mostraron tamaños de gota ligeramente más grandes que en una proporción de dilución de 1/100, ambas inicialmente y después de 6 horas (por ejemplo, 197 nm frente a 119 nm para FaSSIF-V2). Además, la conservación durante 6 horas condujo a algún aumento en el tamaño de las gotas para todas las diluciones. Aunque este efecto fue ligeramente más pronunciado en el caso de FaSSIF-V2 en comparación con el agua como diluyente, fue sorprendente descubrir que incluso después de 6 horas a 37 °C las diluciones en FaSSIF-V2 representaban emulsiones submicrométricas, lo que indica una robustez notable de la formulación con respecto a su desempeño, especialmente a la vista del hecho de que FaSSIF-V2 no es solamente un sistema tamponador sino que también comprende los tensioactivos taurocolato sódico y lecitina. Los números z promedio de las gotas medidos en esta serie de experimentos se resumen en la tabla 2 siguiente.

Tabla 2

Diluyente (proporción de dilución)	Tamaño de gota (nm) a t_0	Tamaño de gota [nm] tras 6 h
Agua (1/10)	93	102
Agua (1/100)	50	64
FaSSIF-V2 (1/10)	80	197
FaSSIF-V2 (1/100)	58	119

20 *Dispersión en distintos medios*

De tres a cinco gotas de la composición E se añadieron por separado a 10 ml de cada uno de los medios siguientes a 37 °C: agua, ácido clorhídrico 0,01 N, tampón fosfato con pH 6,8, jugo gástrico simulado (SGF), fluido intestinal simulado en ayunas (FaSSIF) y fluido intestinal simulado con alimento (FeSSIF). Las muestras se inspeccionaron visualmente para las indicaciones de precipitación de fármaco inmediatamente después de mezclarlas, después de invertirlas y después de conservarlas durante de 2 a 6 horas. Como resultado, no se observaron señales de precipitación.

30 *Ciclos de temperatura*

Se rellenaron alícuotas de aproximadamente 5 g de la composición líquida E en viales y se conservaron con refrigeración (de 2 °C a 8 °C) durante aprox. 24 horas. Después, los viales se inspeccionaron visualmente, en particular en cuanto a cualquier precipitación de fármaco o separación de fases. Posteriormente, los viales se almacenaron a temperatura elevada (de 30 °C a 40 °C) durante otro periodo de aprox. 24 horas y se inspeccionaron de nuevo. El cambio entre las dos condiciones de temperatura se realizó durante seis días. En ningún momento en el tiempo, la inspección visual reveló ningún cambio de la formulación, en particular, ni precipitación de fármaco ni separación de fases.

40 Ejemplo 4: Composiciones líquidas I-N

Una serie más de composiciones líquidas con base de monocaprilato de propilenglicol, aceite de ricino polioxilo, propilenglicol y otros excipientes líquidos (véase la tabla 2) se prepararon como se describe en el ejemplo 1. De nuevo se usó el compuesto (S)-N-(1-deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-(difluorometoxi)acetamida como API, y se usaron las mismas calidades de monocaprilato de propilenglicol y aceite de ricino polioxilo. Para el excipiente, caprilocaproil polioxil-8 glicéridos, también denominados caprilocaproil macrogol-8 glicéridos, se usó una calidad disponible en el mercado (Labrasol®).

Tabla 3

Ingrediente	I	K	L	M	N
API [mg/g]	20	50	50	50	50
Monocaprilato de propilenglicol [partes en peso]	20	50	50	60	50
Aceite de ricino polioxilo [partes en peso]	59,5	30	30	30	30
Propilenglicol [partes en peso]	10	10	20	10	20
Caprilocaproil polioxil-8 glicéridos [partes en peso]	10,5	0	0	0	0
Etanol [partes en peso]	0	5	5	7,5	7,5

50 Tras la inspección visual, se descubrió que también estas composiciones I-N fueron capaces de incorporar el principio activo de manera completamente disuelta, proporcionando una solución transparente, opalescente o turbia, sin residuos sólidos que pudieran indicar API no disuelto. Este ejemplo también indica que, además de monocaprilato de propilenglicol, aceite de ricino polioxilo y propilenglicol, se pueden incorporar otros excipientes tales como otro

disolvente orgánico (como el representado por etanol) y otro tensioactivo (como el representado por los caprilcaproil polioxil-8 glicéridos).

Ejemplo 5: Estabilidad de la composición líquida

Se rellenaron viales de vidrio con alícuotas de la composición líquida E y se conservaron en diferentes condiciones de temperatura y humedad, que incluían 25 °C/60 % de humedad relativa. Las muestras se extrajeron y se probaron en distintos intervalos de tiempo hasta 36 meses, incluyendo (ensayo) contenido de fármaco e impurezas químicas, pero también para apariencia física, contenido de agua y comportamiento de emulsificación.

Como resultado, no se observaron cambios químicos o físicos significativos. Incluso después de 36 meses, la composición era una solución transparente, de color ligeramente parduzco, que mostró emulsificación, pero no precipitación ni separación de fases después de la dilución con agua. Notablemente, el contenido de fármaco después de 36 meses fue casi idéntico al valor inicial (94,1 % frente al 94,5 % indicado en la etiqueta) y el contenido total de impurezas solo mostró un aumento muy leve (del 1,65 % al 2,00 %). Estos resultados no solamente prometen un periodo de validez del producto comercialmente atractivo, sino que también son muy sorprendentes a la vista del hecho de que las formulaciones SMEDDS líquidas que comprenden un principio activo en forma amorfa y completamente disuelto dentro de una mezcla de excipientes altamente funcionales, habitualmente son mucho más propensas a la degradación del fármaco que las formulaciones farmacéuticas convencionales.

Ejemplo 6: Dilución de las composiciones líquidas I-N en medios acuosos

En analogía al ejemplo 2, las composiciones I-N se analizaron en cuanto a su capacidad para mantener el API en su estado disuelto después de diluir en medio acuoso. De nuevo, todas las composiciones formaron de manera espontánea emulsiones o microemulsiones que eran físicamente estables y no mostraron separación de fases líquidas. Por lo tanto, se descubrió que también estas composiciones representaban SEDDS o SMEDDS. Ninguna de las muestras diluidas mostró ninguna indicación de precipitación de fármaco.

Ejemplos comparativos

Varios otros excipientes y combinaciones de excipientes diferentes, que se usan habitualmente para preparar una formulación SEDDS o SMEDDS de otros principios activos se probaron con el antagonista del receptor de bradicinina B2 según la fórmula 1 sin éxito. Por ejemplo, se incorporó (S)-N-(1-deutero-1-(3-cloro-5-fluoro-2-((2-metil-4-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)quinolin-8-iloxi)metil)fenil)etil)-2-(difluorometoxi)acetamida monohidrato en mezclas de:

(a) caprilato/caprato de glicerilo (Capmul® MCM) y caprilcaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol®) a una proporción en peso de 50:50;

(b) caprilato/caprato de glicerilo (Capmul® MCM), caprilcaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol®) y etanol a una proporción en peso de 50:40:10;

(c) monocaprilato de propilenglicol de tipo II (Capryol® 90) y caprilcaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol®) a una proporción en peso de 20:80; y

(d) monocaprilato de propilenglicol de tipo II (Capryol® 90), caprilcaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol®) y propilenglicol a diferentes proporciones en peso, condujeron no solamente a la precipitación rápida del principio activo después de la dilución con agua acidificada, sino también a la separación de las fases líquida-líquida, es decir, la destrucción física del sistema de emulsión o microemulsión y su conversión en dos fases líquidas separadas, no dispersas.

Además, la disolución del mismo compuesto de fórmula 1 en otras mezclas de excipientes usadas habitualmente:

(e) monocaprilato de propilenglicol de tipo II (Capryol® 90) y aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40 (Kolliphor® RH40) a una proporción en peso de 40:60;

(f) caprilcaproil polioxil-8 glicéridos (Labrasol®) y caprilato/caprato de glicerilo (Capmul® MCM) a una proporción en peso de 95:5; y

(g) aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40 (Kolliphor® RH40); monocaprilato de propilenglicol de tipo II (Capryol® 90) y etanol a una proporción en peso de 70:20:10,

aunque no mostró separación de las fases líquida-líquida, mostró la precipitación rápida del principio activo.

Ejemplo 7: Preparación de cápsulas de gelatina blanda

La composición E del ejemplo 1 se usó como material líquido de relleno en la fabricación de cápsulas de gelatina

blanda, usando equipo y técnicas de encapsulación habituales.

Se prepararon dos prototipos de composiciones para la cápsula (prototipos E-1 y E-2) usando la composición de cubierta de cápsula de gelatina húmeda mostrada en la tabla 4. Se usó una calidad disponible en el mercado de jarabe de sorbitol, o sorbitol líquido, parcialmente deshidratado, Polysorb® 85/70/00 (Roquette).

Tabla 4

Ingrediente	E-1 (% en peso)	E-2 (% en peso)
Gelatina de 195 Bloom (acid bone)	44,83	
Gelatina de 150 Bloom (lime bone)		39,14
Sirope de sorbitol	12,81	
Propilenglicol		14,68
Glicerol al 99,5 %	12,81	12,47
Agua purificada	28,08	31,55
Dióxido de titanio	1,48	1,13
Óxido de hierro rojo		0,49
Óxido de hierro amarillo		0,54
Solución de lecitina (0,3 % en peso) en triglicéridos de cadena media	c.s.	c.s.

Después de inspección visual por un técnico experto, se descubrió que la apariencia de la cápsula blanda era muy buena para ambas formulaciones de cápsula. Tenían superficie lisas y áreas de sellado bien formadas. No se observaron estiramientos de la gelatina ni defectos particulares, de modo que se encontraron adecuadas las composiciones de la cubierta de la cápsula para la encapsulación de la composición líquida E.

Se ensayó la dureza de las cápsulas y se controló durante su almacenamiento con diferentes condiciones de temperatura y humedad (25 °C/60 % de humedad relativa; 30 °C/65 % de humedad relativa; 40 °C/75 % de humedad relativa) durante un periodo de tres meses. Se descubrió que solamente habían ocurrido cambios menores que no afectaron a las propiedades generales de las cápsulas.

Ejemplo 8: Estudio farmacocinético de dosis única en monos

Se estudiaron las propiedades farmacocinéticas de una composición líquida según la invención tras una única administración oral a monos cinomolgos s y se compararon con las de una suspensión del mismo API en un portador acuoso que comprende metilcelulosa (1 % en peso). La formulación de ensayo se basaba en la composición E del ejemplo 1, excepto porque la concentración del API era 5 mg/ml en esencialmente el mismo vehículo líquido que la composición E. La formulación comparativa comprendía el mismo API a una concentración de 2 mg/ml, formulado en forma de una suspensión acuosa del fármaco que además comprendía metilcelulosa (1 % en peso).

Materiales y métodos:

El estudio se realizó en 3 animales, en 2 fases separadas por al menos 5 días de lavado, como sigue:

Fase 1:

	Nivel de dosis (mg/kg)	Volumen de dosis (ml/kg)	Conc. del API (mg/ml)
Formulación comparativa	10	5	2

Una vez se completó la fase 1, los monos se reasignaron en la fase 2 en el mismo orden.

Fase 2:

	Nivel de dosis (mg/kg)	Volumen de dosis (ml/kg)	Conc. del API (mg/ml)
Formulación de prueba	10	2	5

Se usaron los niveles nominales de dosis para la evaluación farmacocinética.

El primate no humano fue una especie particularmente apropiada para este estudio porque los ensayos farmacológicos *in vitro* revelaron que el API tiene una alta potencia antagonista similar para los receptores B2 humanos y de mono, pero tiene una potencia antagonista baja para los receptores B2 de perro, rata y ratón.

Se tomaron muestras de sangre para la evaluación farmacocinética de todos los animales en ambas fases antes de la dosificación, así como a las 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 24 horas después de la dosificación. Todas las muestras de sangre se recogieron en un intervalo estrictamente inferior al 20 % del tiempo de muestra nominal, y se consideraron los tiempos de muestra teóricos para la evaluación farmacocinética.

Los parámetros farmacocinéticos se determinaron a partir de las concentraciones en plasma individuales mediante análisis no compartimental, usando Kinetica™ 4.4.1 (Thermo Fisher). Las concentraciones en plasma por debajo del LLOQ (es decir <1,2 ng/ml por artículo de ensayo) se tomaron como 0. Los gráficos de concentración individual con respecto al tiempo en escalas lineal y semilogarítmica se realizaron usando Kinetica™ 4.4.1 (**Figuras 1A-1D**).

5 Los parámetros farmacocinéticos, relaciones, DE y VC (o % delta) se indicaron con 3 cifras significativas para números menores de 100 y hasta el número entero más cercano para todos los números mayores o iguales a 100, con la excepción de los valores del tiempo y de n.

10 *Principales parámetros farmacocinéticos*

Los parámetros de concentración plasmática máxima (C_{máx}), tiempo de muestra de C_{máx} (T_{máx}) y tiempo de muestra de la última concentración plasmática >LLOQ (T_{últ}) se determinaron a partir de las observaciones. El área bajo la curva concentración plasmática-tiempo desde el tiempo de dosificación hasta la última concentración cuantificable se calculó usando la regla trapezoidal lineal hacia arriba/logarítmica hacia abajo (AUC_{últ}). Debía haber disponibles al menos 3 concentraciones consecutivas cuantificables para el cálculo de la AUC.

Parámetros farmacocinéticos secundarios

20 El coeficiente de regresión lineal (R) de la fase terminal log-lineal del perfil concentración-tiempo se calculó con Kinetica™ 4.4.1, donde había disponibles al menos 3 puntos de datos distintos de C_{máx}. El coeficiente de regresión (R) se presentó en valor absoluto y el periodo se determinó como el lapso de puntos de tiempo usados para calcular la regresión lineal de la fase terminal log-lineal. Cuando el valor absoluto de R fue mayor que o igual a 0,8 y el periodo fue dos veces mayor que la semivida, el valor constante de la tasa de eliminación (k) de la regresión lineal podría usarse para otros cálculos y, por lo tanto, se calculó t_{1/2} después de una administración única, usando la ecuación ln2/k.

El porcentaje del AUC extrapolado desde T_{últ} hasta el infinito se calculó con Kinetica™ 4.4.1, usando la siguiente ecuación:

$$AUC_{extra} (\%) = (C_{últ} / k) \times 100 / AUC_{inf}$$

35 Cuando esta extrapolación estuvo por debajo del 20 % y se cumplieron las 2 condiciones mencionadas anteriormente (R y periodo), los parámetros siguientes están presentes después de una única administración:

AUC_{inf}: área bajo la curva estimada desde el momento de dosificación hasta el infinito, calculada usando la siguiente ecuación:

$$AUC_{inf} = AUC_{últ} + AUC_{extra}$$

Efecto de la dosis y comparación de los analitos o formulaciones

Proporcionalidad de dosis: este efecto se evaluó gráficamente y calculando la C_{máx} y la AUC_{últ} normalizadas de la dosis individual.

Comparación de la formulación: este efecto se evaluó calculando las proporciones individuales de C_{máx} y AUC_{últ} entre la formulación comparativa y la formulación de prueba.

Resultados

50 Los parámetros farmacocinéticos se enumeran en la tabla 5. Además, La **Figura 1** muestra las concentraciones plasmáticas del API individuales con respecto al tiempo en escalas semilogarítmicas y lineales. Las figuras 1A y 1B muestran las concentraciones plasmáticas del API después de la administración del API en el vehículo acuoso que comprende metilcelulosa (1 % en peso). Las figuras 1C y 1D muestran las concentraciones plasmáticas del API después de la administración del API en la composición según la invención.

Tabla 5: Parámetros farmacocinéticos medios

Analito	Dosis (mg/kg)	Formulación	C _{máx} (ng/ml)	AUC _{últ} (ng.h/ml)	T _{máx} (h)
API	10	Formulación comparativa (suspensión del API en metilcelulosa al 1 %)	303	1237	0,5-1
		Formulación de ensayo (formulación del API en Kolliphor RH40/Capryol 90/PG 40:50:10 (p/p/p))	551	3296	4

La exposición al API se demostró en todos los animales.

60

Los parámetros calculados fueron muy variables entre animales: el 67 % de los valores tenía un VC o % delta por encima del 30 %.

5 Las concentraciones plasmáticas del API fueron cuantificables hasta 24 horas después de la administración, excepto para un animal tratado con la formulación de ensayo, para el cual no se detectó compuesto a las 24 horas (**Tablas 6 y 7**). Las concentraciones plasmáticas máximas del API se observaron entre 0,5 y 3 horas después de la dosificación con la formulación comparativa y entre 1 y 4 horas después de la dosificación con la formulación de ensayo (**Tablas 6 y 7**).

10 Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos medios después de la administración a monos

Dosis (mg/kg)	Formulación		C _{máx} (ng/ml)	T _{máx} (h)	AUC _{últ} (ng.h/ml)	AUC _{inf} (ng.h/ml)	t _{1/2} (h)
10	Formulación comparativa (suspensión del API en metilcelulosa al 1 %)	Media	303	1 [0,5-1]	1237	NA	NA
		DE	64,6	NA	440	NA	NA
		VC	21,3	NA	35,5	NA	NA
		% de n	3	3	3	0	0
	Formulación de la formulación de ensayo (formulación API cremophor RH40/Capriol 90/PG 40:50:10 (p/p))	Media	551	4 [4-4]	3296	4330	2,76
		DE	299	NA	1918	NA	NA
		VC	54,3	NA	58,2	35,1	2,84
		% de n	3	3	3	2	2

15 Para la formulación comparativa, no se pudieron reportar valores de semivida, por lo que no se puede extraer ninguna conclusión sobre la eliminación. Para la formulación de ensayo, los valores de semivida fueron relativamente similares independientemente de la dosis: los valores individuales estuvieron entre 2,72 y 4,57 horas (**Tabla 7**).

Tabla 7: Parámetros farmacocinéticos individuales después de la administración a monos

Dosis (mg/kg)	Formulación	N. ^a de identificación del animal	C _{máx} (ng/ml)	T _{máx} (h)	T _{últ} (h)	AUC _{últ} (ng.h/ml)	AUC _{extra} (%)	
10	Formulación comparativa (suspensión del API en metilcelulosa al 1 %)	M2151	346	0,5	24	1516	41,2	
		M2152	334	1	24	1466	NA	
		M2153	228	1	24	731	11,7	
		Media	303	1	NA	1237	NA	
		DE	64,6	NA	NA	440	NA	
	Formulación de ensayo (formulación API cremophor RH40/ Capryol 90/PG 40:50:10 (p/p))	M2157	675	4	24	5069	0,420	
		M2158	768	4	24	3557	0,361	
		M2159	210	4	12	1261	29,2	
		Media	551	4	NA	3296	NA	
		DE	299	NA	NA	1918	NA	
		M2154	529	1	24	2033	25,0	
Formulación	N. ^a de identificación del animal	R	Periodo (h)	AUC _{inf} (ng.h/ml)	t _{1/2} (h)	C _{máx} /dosis	AUC _{últ} /dosis	
Formulación comparativa (suspensión del API en metilcelulosa al 1 %)	M2151	1,00	16,0	NA	NA	34,6	152	
	M2152	NA	NA	NA	NA	33,4	147	
	M2153	0,993	16,0	NA	NA	22,8	73,1	
	Media	NA	NA	NA	NA	30,3	124	
	DE	NA	NA	NA	NA	6,46	44,0	
Formulación de ensayo (formulación API cremophor RH40/ Capryol 90/PG 40:50:10 (p/p))	M2157	0,996	18,0	5090	2,72	67,5	507	
	M2158	0,996	16,0	3570	2,80	76,8	356	
	M2159	0,962	6,00	NA	NA	21,0	126	
	Media	NA	NA	4330	2,76	55,1	330	
	DE	NA	NA	NA	NA	29,9	192	
		M2154	0,519	22,0	NA	NA	5,29	20,3

20 **Comparación de las formulaciones:** la exposición sistémica del API fue mucho mayor con la formulación de ensayo que con la formulación comparativa. Las proporciones medias de la C_{máx} y la AUC_{últ} (Formulación comparativa a formulación de ensayo) fueron 0,679 y 0,430, respectivamente (**Tabla 8**). En otras palabras, la extensión de la biodisponibilidad oral conseguida por la formulación de ensayo fue más de dos veces más alta que la de la formulación comparativa.

25

Tabla 8: Proporciones de $C_{m\acute{a}x}$ y $AUC_{\acute{u}lt}$ de formulaci3n comparativa/formulaci3n de ensayo

Analito	Dosis (mg/kg)	Identificaci3n del animal	Proporci3n de $C_{m\acute{a}x}$ de formulaci3n comparativa/formulaci3n de ensayo	Proporci3n de $AUC_{\acute{u}lt}$ de formulaci3n comparativa/formulaci3n de ensayo
API	10	M2151/M2157	0,512	0,299
		M2152/M2158	0,435	0,412
		M2153/M2159	1,09	0,579
		Media	0,679	0,430
		DE	0,357	0,141

Mortalidad. No se produjeron muertes durante este estudio.

5 Ejemplo 9: Biodisponibilidad oral en seres humanos

Se evaluaron la biodisponibilidad oral, las propiedades farmacocin3ticas y la seguridad de una composici3n l3quida seg3n la invenci3n despu3s de una administraci3n oral 3nica. La composici3n era id3ntica a la composici3n E del ejemplo 1.

10 M3todos: se administr3 la composici3n en forma de una soluci3n oral en un primer estudio en seres humanos doble ciego controlado con placebo de dosis 3nica ascendente en voluntarios sanos. La **Tabla 9** muestra el dise1o experimental del estudio.

15 **Tabla 9: Dise1o experimental**

Dosis	Parte 1 (PK)	Parte 2 (PD)
1 mg *	N = 6	
2 mg *	N = 6	
4,5 mg *	N = 6	
12 mg *	N = 6	N = 8
22 mg *	N = 6	N = 8
22 mg§	N = 6	
Placebo	N = 12	N = 4

* en ayunas
§ despu3s de un desayuno alto en calor3as/ alto en grasas (HCHF)

La seguridad se evalu3 mediante examen f3sico, constantes vitales, eventos adversos, laboratorio de seguridad y electrocardiograma (ECG) hasta 72 h despu3s de la dosificaci3n. Los par3metros farmacocin3ticos (PK) plasm3ticos se evaluaron hasta 72 h despu3s de la dosificaci3n.

20 Resultados farmacocin3ticos:

La composici3n se absorbi3 muy r3pidamente y alcanz3 niveles plasm3ticos m3ximos entre 30 y 60 minutos despu3s de la dosificaci3n a todos los sujetos en ayunas. La exposici3n sist3mica fue proporcional a la dosis con un $t_{1/2}$ medio que oscil3 entre 3,5 y 5,6 h entre dosis. Los niveles plasm3ticos para el API alcanzaron los umbrales de concentraci3n terap3uticos eficaces (EC_{50} estimado 2,4 ng/ml y EC_{85} 13,8 ng/ml) a los 15 min para todas las dosis y se mantuvieron durante aproximadamente 12 h con dosis de 12 y 22 mg (**Figura 2**).

La administraci3n de las dosis de 22 mg con un desayuno HCHF condujeron a una $C_{m\acute{a}x}$ 32 % menor, una $AUC_{\acute{u}lt}$ 49 % mayor y un retraso de la mediana de $t_{m\acute{a}x}$ de aproximadamente 2 h. Los niveles plasm3ticos a3n alcanzaron los niveles esperados para ser terap3uticamente eficaces a los 15 min y se mantuvieron durante m3s de 12 h (**Figura 3**). Se proporciona un sumario de los par3metros farmacocin3ticos observados en la **Tabla 10**.

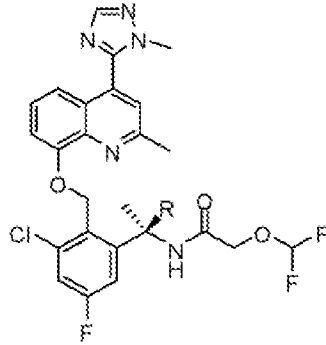
35 **Tabla 10: Par3metros farmacocin3ticos en sujetos humanos.** Para $C_{m\acute{a}x}$, $C_{0,25\ h}$, $C_{12\ h}$, $AUC_{\acute{u}lt}$, $T_{1/2}$, V_z/F y CL/L , los valores mostrados son las medias, las desviaciones est3ndar se muestran entre corchetes. Para $T_{m\acute{a}x}$, los valores mostrados son las medianas, los intervalos se muestran entre corchetes. * indica condiciones en ayunas. § indica despu3s de HCHF.

Dosis	1 mg*	2 mg*	4,5 mg*	12 mg*	22 mg*	22 mg §
	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6	N = 6
$C_{m\acute{a}x}$, ng/ml	11,1 (4,03)	19,8 (3,70)	32,9 (7,66)	97,3 (28,1)	213 (49,5)	145 (56,2)
$T_{m\acute{a}x}$, h	0,50 (0,25-1,00)	0,75 (0,25-1,02)	1,00 (0,50-1,00)	0,50 (0,25-1,00)	0,75 (0,25-1,02)	3,00 (2,00-3,00)
$C_{0,25\ h}$, ng/ml	5,99 (4,28)	12,9 (8,10)	13,0 (7,00)	60,3 (40,6)	143 (85,9)	48,3 (53,9)
$C_{12\ h}$, ng/ml	0,528 (0,670)	0,810 (0,619)	1,93 (1,87)	5,58 (5,66)	8,34 (4,24)	19,6 (10,7)
$AUC_{\acute{u}lt}$, ng.h/ml	33,0 (25,9)	66,0 (27,0)	129 (56,5)	369 (194)	681 (113)	1015 (490)
$T_{1/2}$, h	3,49 (1,32)	4,26 (1,91)	4,36 (1,29)	4,25 (0,831)	5,61 (0,707)	5,31 (1,54)
V_z/F , L	190 (95,7)	181 (34,3)	222 (43,7)	235 (96,3)	252 (30,9)	180 (51,8)
CL/F , L/h	42,3 (25,4)	33,8 (11,9)	37,6 (11,1)	40,9 (20,7)	31,5 (5,60)	25,3 (9,77)

5 Estos resultados no solo confirman las características notables de la composición como ya se indicó con los resultados del ejemplo 8, que muestra que los niveles plasmáticos terapéuticamente relevantes se alcanzan de forma viable, sino que también muestran una absorción notablemente rápida del principio activo en la circulación sanguínea sistémica, a pesar de su muy baja solubilidad en agua. Con dicho desempeño farmacocinético, la composición es claramente útil para el tratamiento oral de pacientes que padecen una enfermedad o afección que responde a la modulación del receptor de bradicinina B2 en general, e incluso para el tratamiento de brotes o síntomas agudos que requieren una intervención inmediatamente eficaz.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica líquida para administración oral que comprende un antagonista del receptor de bradicinina (BK) B2 que tiene una estructura química según la fórmula 1, o un estereoisómero, sal o solvato del mismo:



en donde R es deuterio o hidrógeno;

en donde el antagonista del receptor BK B2 se disuelve en un vehículo líquido que comprende monocaprilato de propilenglicol, aceite de ricino polioxilo y propilenglicol.

2. La composición farmacéutica líquida de la reivindicación 1, en donde el antagonista del receptor BK B2 es un compuesto según la fórmula 1, o una sal o solvato del mismo, en donde R es deuterio.

3. La composición farmacéutica líquida de la reivindicación 1 o 2, en donde la cantidad de monocaprilato de propilenglicol en el vehículo líquido es del 40-60 % en peso, en función del peso del vehículo líquido.

4. La composición farmacéutica líquida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cantidad de aceite de ricino polioxilo en el vehículo líquido es del 30-50 % en peso, en función del peso del vehículo líquido.

5. La composición farmacéutica líquida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cantidad de propilenglicol es del 2,5-15 % en peso, en función del peso del vehículo líquido.

6. La composición farmacéutica líquida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el monocaprilato de propilenglicol es un monocaprilato de propilenglicol de tipo II (USP/NF).

7. La composición farmacéutica líquida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el aceite de ricino polioxilo es un aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40 (USP/NF).

8. La composición farmacéutica líquida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el contenido de monocaprilato de propilenglicol es del 50 % en peso, el contenido de aceite de ricino polioxilo es del 40 % en peso y el contenido de propilenglicol es del 10 % en peso, en función del peso combinado de monocaprilato de propilenglicol, aceite de ricino polioxilo y propilenglicol en el vehículo líquido.

9. La composición farmacéutica líquida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que exhibe un contenido del antagonista del receptor BK B2 en el intervalo de 5 mg a 100 mg por g, tal como de 5 mg a 65 mg por g, o tal como de 20 mg a 70 mg por g, de la composición farmacéutica líquida.

10. La composición farmacéutica líquida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que consiste esencialmente en:

(a) en función del peso total de la composición farmacéutica líquida, del 0,5 al 6,5 % en peso, tal como el 5 % en peso, de un compuesto según la fórmula 1, o un estereoisómero, sal o solvato del mismo, en donde R es deuterio;

(b) en función del peso total de la composición farmacéutica líquida, del 93,5 al 99,5 % en peso de un vehículo líquido, consistiendo dicho vehículo líquido esencialmente en:

(i) 50 partes (en peso) de monocaprilato de propilenglicol, tal como monocaprilato de propilenglicol de tipo II (USP/NF);

(ii) 40 partes (en peso) de aceite de ricino polioxilo, tal como aceite de ricino hidrogenado 40 (USP/NF);

(iii) de 5 a 10 partes (en peso) de propilenglicol; y opcionalmente (iv) hasta 5 partes (en peso) de agua;

y opcionalmente

(c) siendo el resto uno o más de otros excipientes disueltos o dispersos en el vehículo líquido.

11. Una cápsula para administración oral, que comprende la composición farmacéutica líquida de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

5

12. La cápsula de la reivindicación 11, en donde la cápsula es una cápsula blanda.

13. La cápsula blanda de la reivindicación 12, que comprende una pared de cápsula que comprende gelatina, agua y al menos un plastificante seleccionado entre propilenglicol, glicerol, sorbitol, sorbitano, mezclas plastificantes con base de sorbitol o cualquier combinación de los mismos.

10

14. La composición farmacéutica líquida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o la cápsula de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, para su uso en el tratamiento agudo o crónico de un sujeto que padece una enfermedad o afección que responde a la modulación del receptor BK B2.

15

15. La composición farmacéutica líquida para su uso según la reivindicación 14, o la cápsula para su uso según la reivindicación 14, en donde la enfermedad o afección que responde a la modulación del receptor BK B2 es edema, tal como angioedema hereditario.

FIG. 1A

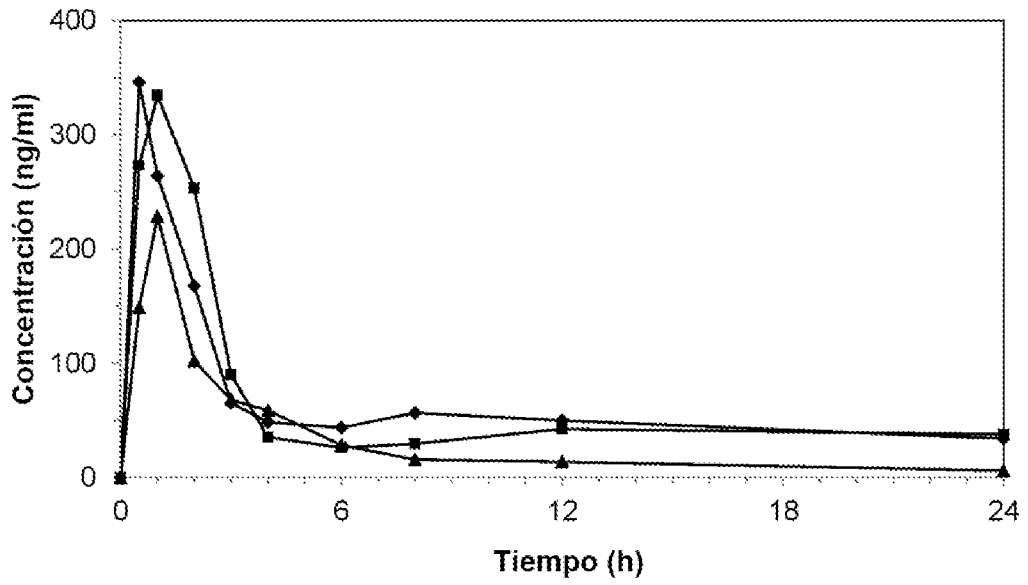


FIG. 1B

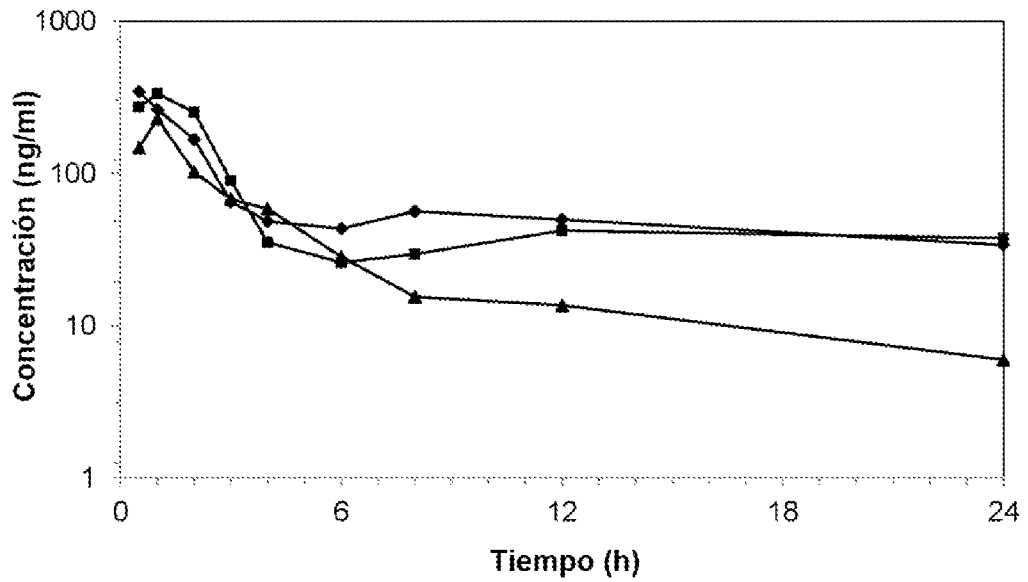


FIG. 1C

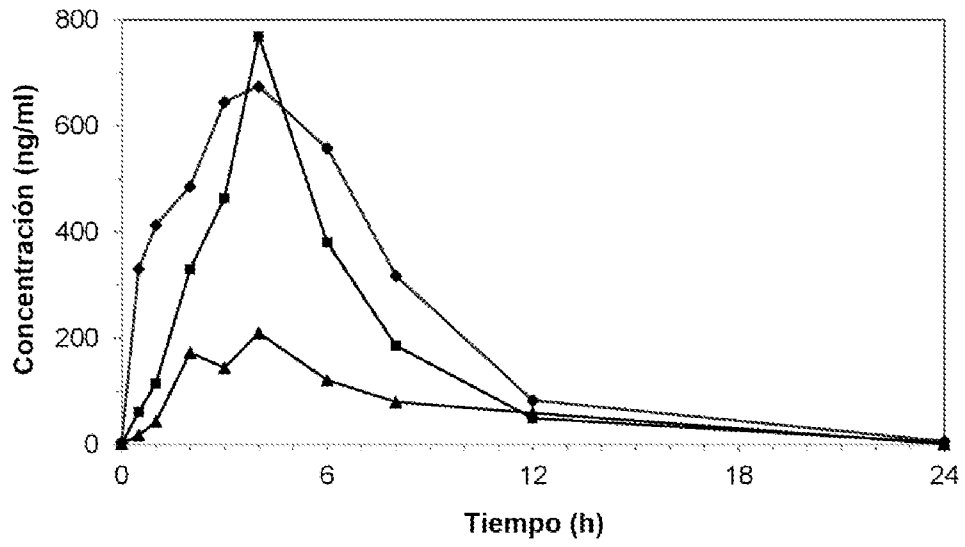


FIG. 1D

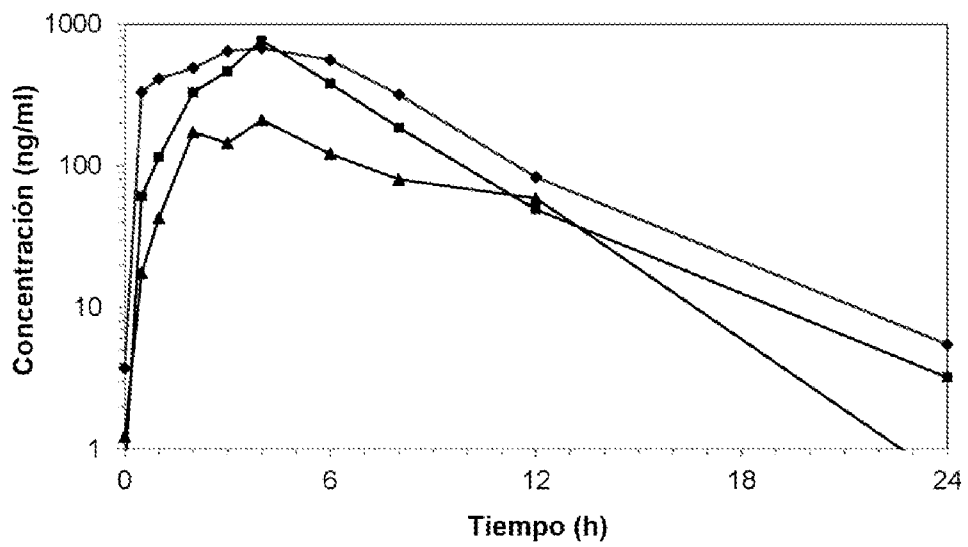


FIG. 2

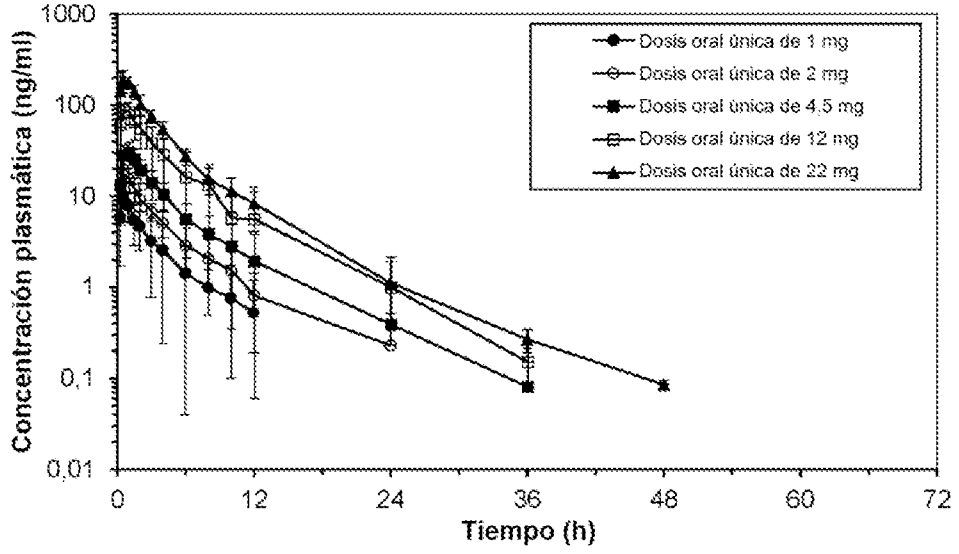


FIG. 3

