



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 285 182**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/107** (2006.01)

**A61K 31/216** (2006.01)

**A61K 31/235** (2006.01)

**A61K 31/407** (2006.01)

**A61K 31/426** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

**A61K 31/4164** (2006.01)

**A61K 31/4709** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03760660 .5**

86 Fecha de presentación : **20.06.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1526839**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **04.05.2005**

54

Título: **Fármacos líquidos en formas orales sólidas que tienen biodisponibilidad mejorada.**

30

Prioridad: **25.06.2002 IT MI02A1392**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.11.2007**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.11.2007**

73

Titular/es: **NicOx S.A.**  
**Taissounières HB4**  
**1681 route des Dolines, BP 313**  
**06560 Sophia Antipolis - Valbonne, FR**

72

Inventor/es: **Del Soldato, Piero;**  
**Santus, Giancarlo y**  
**Macelloni, Cristina**

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 285 182 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).

# ES 2 285 182 T3

## DESCRIPCIÓN

Fármacos líquidos en formas orales sólidas que tienen biodisponibilidad mejorada.

5 La presente invención se relaciona con nuevas composiciones farmacéuticas para la administración de fármacos líquidos en formas orales sólidas, cuyas composiciones contienen uno o más ingredientes activos, uno o más agentes tensioactivos y eventualmente un cosurfactante y/o un potenciador de la absorción absorbidos en un soporte inerte sólido.

10 Es bien sabido en la técnica que es difícil administrar oralmente fármacos que son líquidos a temperatura ambiente. En general, estos fármacos muestran una pobre solubilidad en agua y, por lo tanto, una absorción limitada, lo que da lugar a una pobre biodisponibilidad junto con una absorción caracterizada por una fuerte variabilidad inter- e intra-sujeto. Por lo tanto, sería importante tener a disposición composiciones capaces de mejorar estas características que podrían comprometer seriamente la biodisponibilidad, así como la actividad terapéutica de dichos compuestos.

15 En general, los fármacos oleosos son formulados en cápsulas de gelatina blandas o duras que presentan problemas técnicos relacionados con el rellenado, con pérdidas, etc. También pueden ser absorbidos sobre soportes inertes, pero, en este caso, incluso aunque se puedan resolver los problemas tecnológicos, es imposible mejorar la biodisponibilidad.

20 En WO 01/66087 y WO 01/66088 se describen composiciones farmacéuticas para administración oral de un ingrediente activo líquido, por ejemplo un nitrooxiderivado de naproxeno u otros FAINE. Dichas composiciones incluyen, además del ingrediente activo, uno o más surfactantes, eventualmente una grasa oleosa o semisólida o uno o más alcoholes de cadena corta. Estas composiciones forman una emulsión de aceite-en-agua *in situ* al contactar con medios acuosos, tales como los fluidos gastrointestinales.

25 En WO 95/08983 se describe una composición autoemulsionable adecuada para administración oral, cuya composición forma una microemulsión *in situ* por contacto con los fluidos biológicos. La composición descrita consiste en un ingrediente activo, una fase lipofílica consistente en una mezcla de glicéridos y ésteres de ácidos grasos, un agente tensioactivo, un cosurfactante y una fase hidrofílica consistente en los fluidos gastrointestinales.

30 En EP 274.870 se describe una composición farmacéutica que contiene un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (FAINE) y un surfactante, cuya composición es capaz de formar micelas que contienen dicho ingrediente activo por administración oral.

35 En WO 01/41737 se describe una composición farmacéutica oral sólida de liberación inmediata consistente en un soporte sólido y un fármaco líquido o una solución de un fármaco poco soluble.

40 Se ha visto ahora sorprendentemente que es posible mejorar la biodisponibilidad oral de fármacos líquidos a temperatura ambiente formulando el fármaco sólido en composiciones farmacéuticas sólidas capaces de formar emulsiones *in situ* por contacto con los fluidos biológicos y con el agua usada para ingerir la forma farmacéutica.

45 En particular, la presente invención se relaciona con la preparación de composiciones farmacéuticas sólidas para administración oral consistentes en una mezcla absorbida en un soporte inerte sólido y una mezcla consistente en:

- i) uno o más ingredientes activos líquidos y
- ii) uno o más surfactantes y
- 50 iii) eventualmente un cosurfactante y/o
- iv) eventualmente un potenciador de la absorción,

55 cuya composición forma una emulsión de aceite-en-agua por contacto con medios acuosos, tales como los fluidos biológicos, y que se caracteriza por el hecho de que dicha mezcla se absorbe en el soporte inerte.

Es particularmente preferida una composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde la mezcla absorbida en el soporte inerte consiste en:

- 60 i) uno o más ingredientes activos líquidos,
- ii) uno o más surfactantes y
- iii) un potenciador de la absorción.

65 Por ingrediente activo líquido, se entiende un fármaco que es líquido, generalmente oleoso, a temperatura ambiente. Son ejemplos de fármacos que son líquidos oleosos a temperatura ambiente, por ejemplo, diversos ésteres nitrato de fármacos tales como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (FAINE) descritos en EP 609.415, EP 670.825, EP

## ES 2 285 182 T3

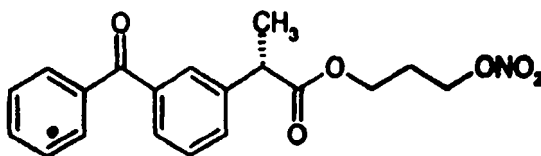
722.434 y EP 759.899 y en las solicitudes de patente WO 00/51988, WO 00/61537, WO 00/61541 WO 01/54691 a nombre de la solicitante.

Son ejemplos de dichos ésteres de nitrato los siguientes:

5

Éster 3-(nitrooxi)propílico del ácido (S)-3-benzoil- $\alpha$ -metilbencenacético

10

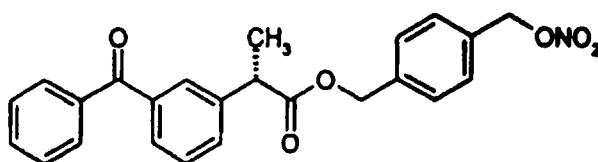


15

(I)

Éster 4-(nitrooximetil)fenílico del ácido (S)-3-benzoil- $\alpha$ -metilbencenacético

20



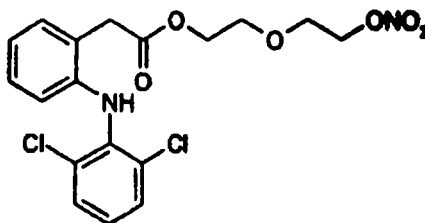
25

30

(II)

Éster 5-(nitrooxi)etiloxietílico del ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]bencenacético

35



40

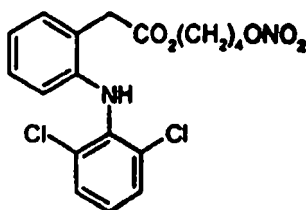
45

(III)

Éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]bencenacético (NO-Diclofenaco)

50

55



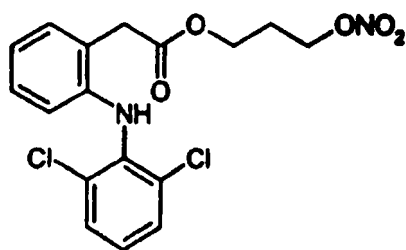
60

(IV)

65

Éster 3-(nitrooxi)propílico del ácido 2-[2,6-diclorofenil]amino]bencenacético

5



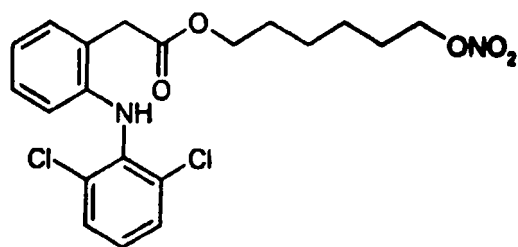
10

(V)

15

Éster 6-(nitrooxi)hexílico del ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]bencenacético

20



25

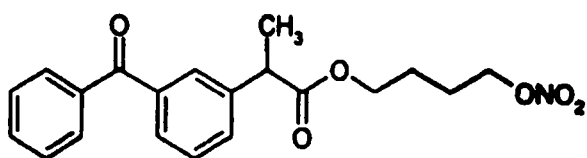
(VI)

30

35

Éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido 3-benzoil- $\alpha$ -metil-bencenacético

40



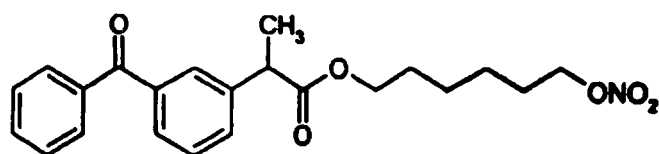
45

(VII)

50

Éster 6-(nitrooxi)hexílico del ácido 3-benzoil- $\alpha$ -metil-bencenacético

55



60

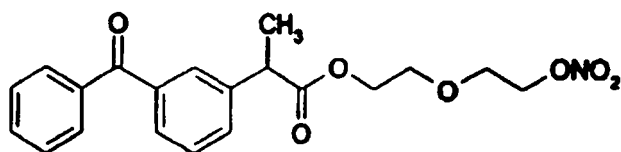
(VIII)

65

ES 2 285 182 T3

Éster 5-(nitrooxi)etiloxietílico del ácido 3-benzoil- $\alpha$ -metilbencenacético

5



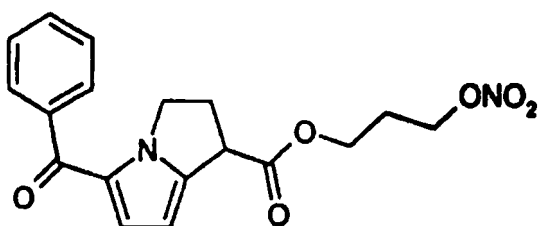
10

(IX)

15

Éster 3-(nitrooxi)propílico del ácido 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolidin-1-carboxílico

20



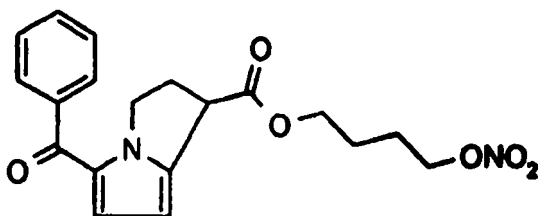
25

(X)

30

Éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolidin-1-carboxílico

35



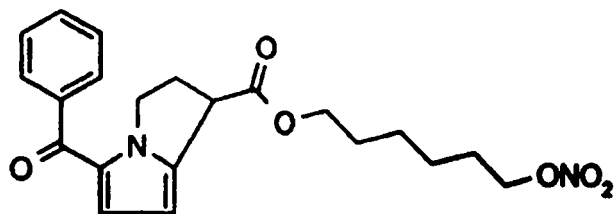
40

(XI)

45

Éster 6-(nitrooxi)hexílico del ácido 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolidin-1-carboxílico

50



55

60

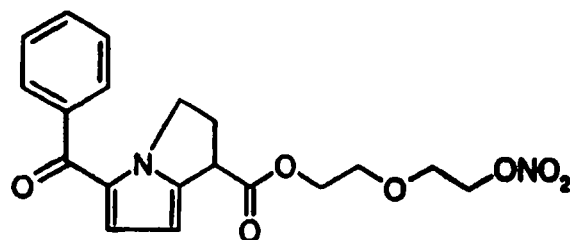
(XII)

65

Éster 5-(nitroxi)etiloxietílico del ácido 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolidin-1-carboxílico

5

10



(XIII)

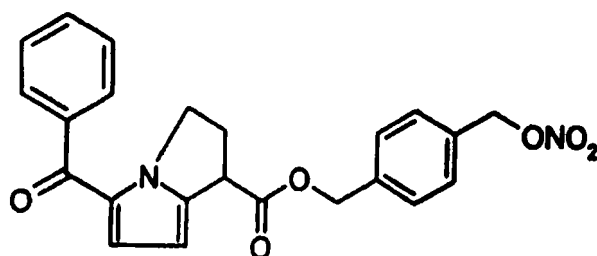
15

Éster 4-(nitroximetil)fenilmetílico del ácido 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolidin-1-carboxílico

20

25

30



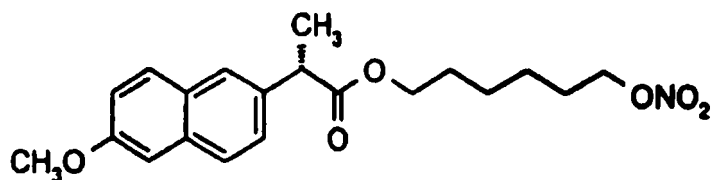
(XIV)

35

Éster 6-(nitroxi)hexílico del ácido (S)-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftalenacético

40

45



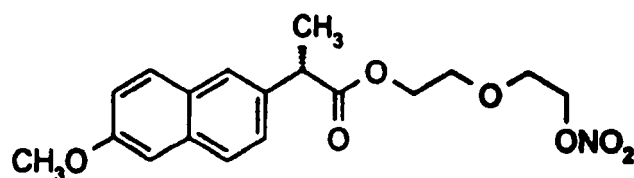
(XV)

50

Éster 5-(nitroxi)etiloxietílico del ácido (S)-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftalenacético

55

60



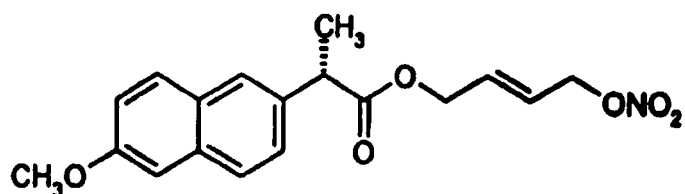
(XVI)

65

ES 2 285 182 T3

Éster 4-nitrooxi-2-butenílico del ácido (S)-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftalenacético

5



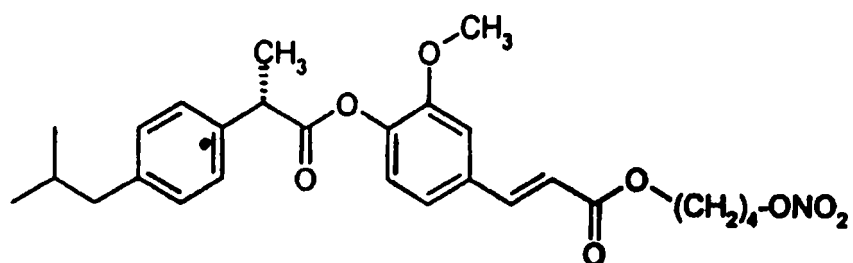
10

(XVII)

15

Éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido trans-3-[4-[ $\alpha$ -metil-4-(2-metilpropil)bencen]acetiloxi]-3-metoxifenil]-2-propenoico

20



25

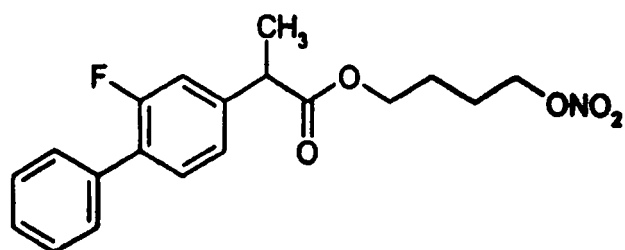
30

(XVIII)

35

Éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido 2-fluoro- $\alpha$ -metil-[1,1'-bifenil]-4-acético (NO-Flurbiprofeno)

40



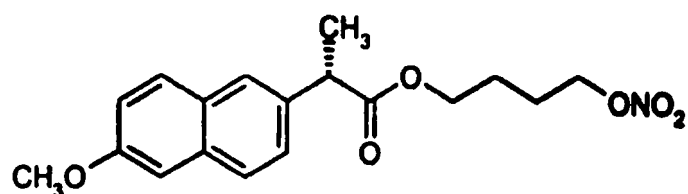
45

(XIX)

50

Éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido (S)-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftalenacético (NO-Naproxeno)

55



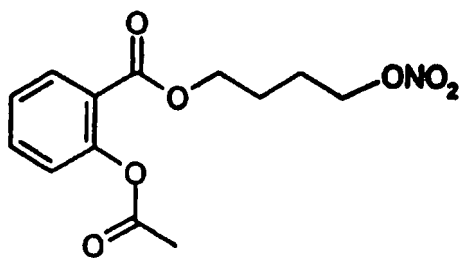
60

(XX)

65

Éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido 2-(acetiloxi)benzoico

5



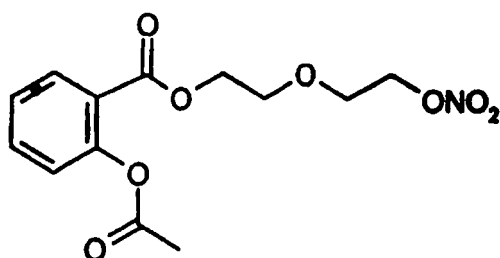
10

(XXI)

15

Éster 5-(nitrooxi)etiloxietílico del ácido 2-(acetiloxi)-benzoico

20



25

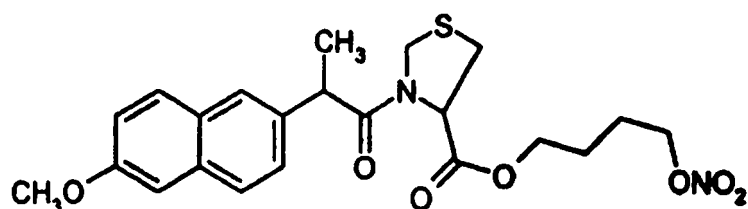
30

(XXII)

35

Éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido 3-(6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftalenacetil)tiazolidina-4-carboxílico

40



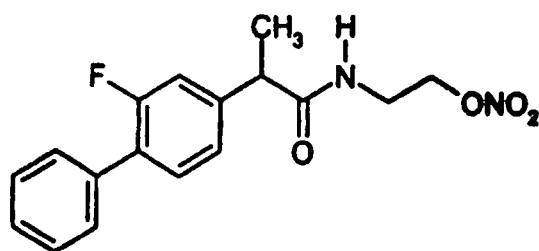
45

(XXIII)

50

N-(2-Nitroxi)etil)-2-fluoro- $\alpha$ -metil[1,1'-bifenil]-4-acetamida

55



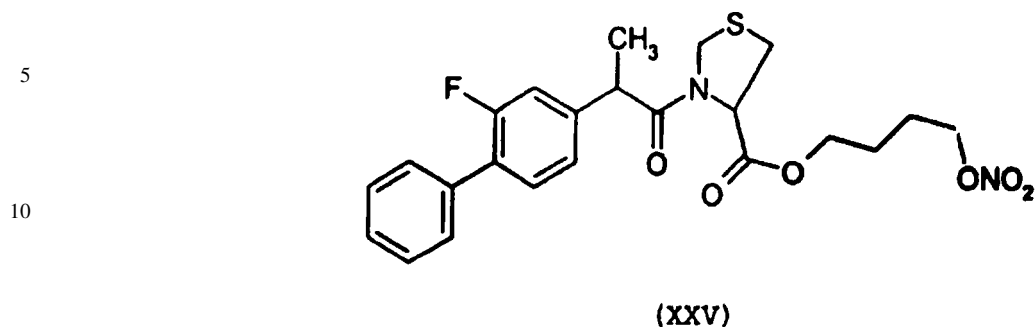
60

65

(XXIV)

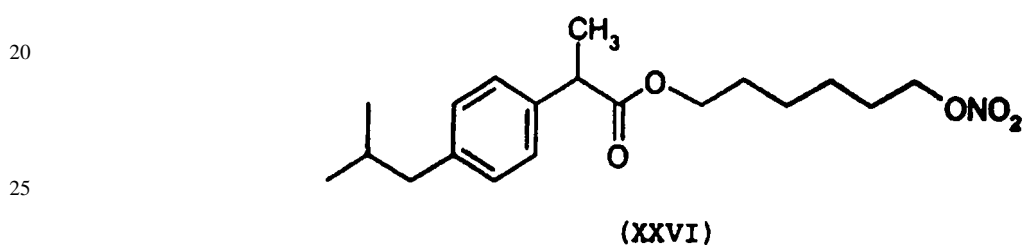
ES 2 285 182 T3

Éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido 3-[2-fluoro- $\alpha$ -metil-[1,1'-bifenil]-4-acetil]tiazolidina-4-carboxílico



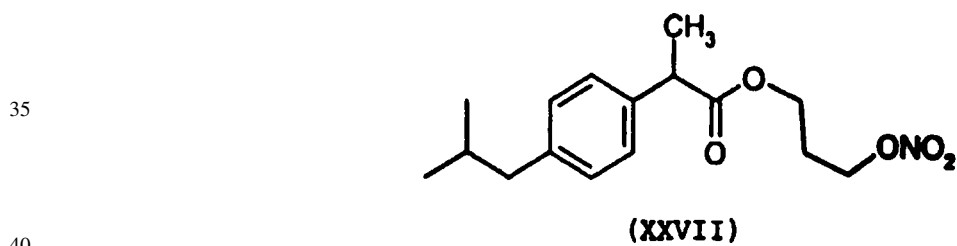
15

Éster 6-(nitrooxi)hexílico del ácido  $\alpha$ -metil-4-(2-metil-propil)bencenacético



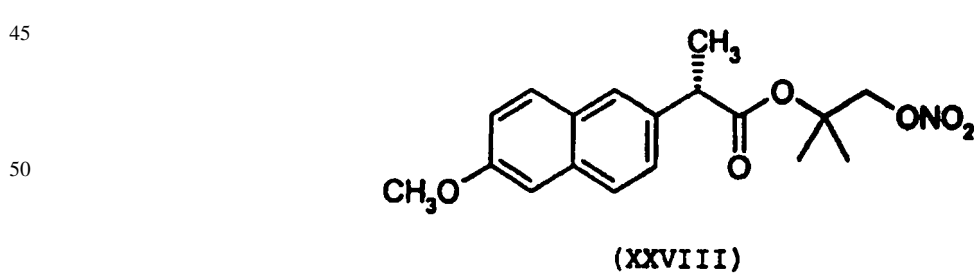
30

Éster 3-(nitrooxi)propílico del ácido  $\alpha$ -metil-4-(2-metil-propil)bencenacético



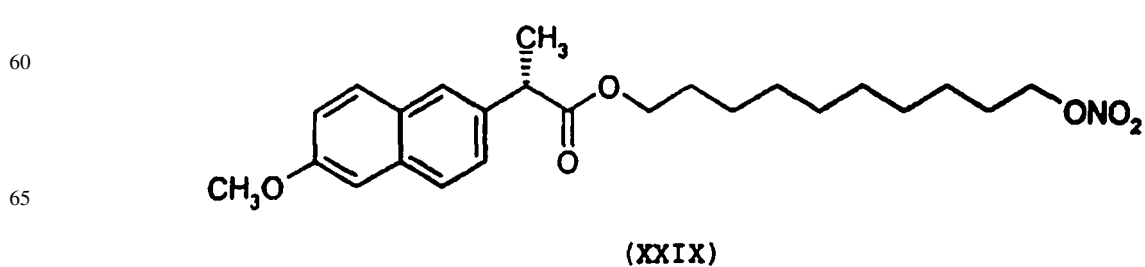
45

Éster 1-nitrooxi-2-metil-2-propílico del ácido (S)-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftalenacético



60

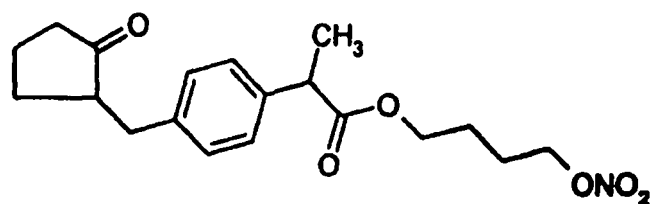
Éster 10-(nitrooxi)decílico del ácido (S)-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftalenacético



ES 2 285 182 T3

Éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido  $\alpha$ -metil-4-[(2-oxociclopentil)metil]bencenacético

5



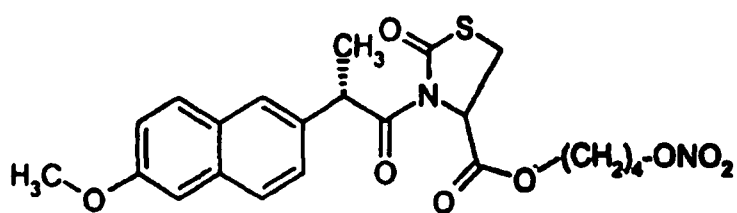
10

(XXX)

15

Éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido 3-(6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftalenacetil)-R(-)-2-oxotiazolidina-4-carboxílico

20



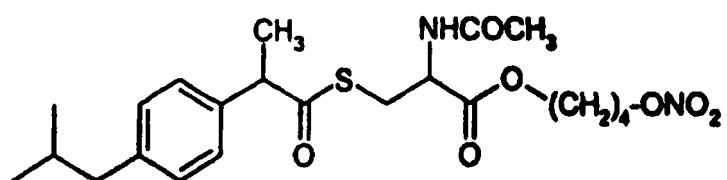
25

(XXXI)

30

Éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido (S)-N-acetil-[ $\alpha$ -metil-4-(2-metilpropil)bencenacetil]cisteína

35



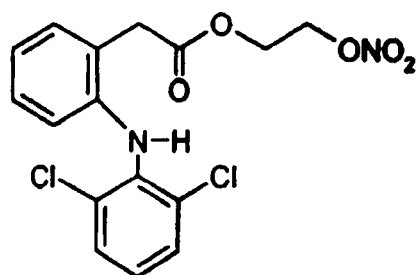
40

(XXXII)

45

Éster 2-(nitrooxi)etílico del ácido 2-[2,6-diclorofenil]-amino]bencenacético

50



55

60

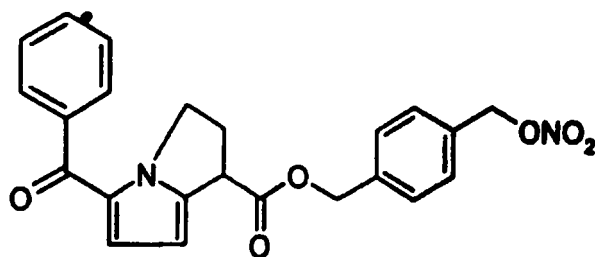
(XXXIII)

65

Éster 4-(nitrooximetil)fenilmetílico del ácido 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolidin-1-carboxílico

5

10



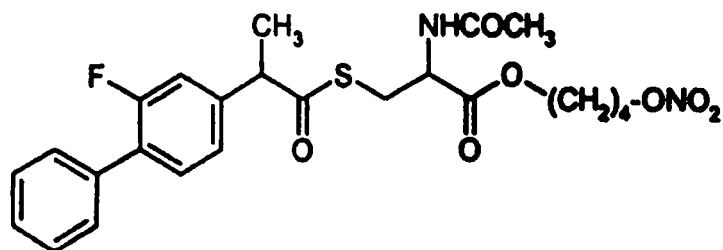
15

(XXXIV)

Éster 4-(nitrooxi)butílico de (S)-N-acetil[2-fluoro- $\alpha$ -metil(1,1'-bifenil)-4-acetil]cisteína

20

25



30

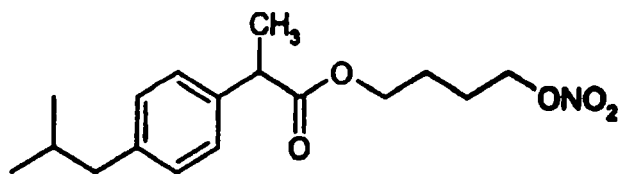
(XXXV)

35

Éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido  $\alpha$ -metil-4-(2-metil-propil)bencenacético

40

45



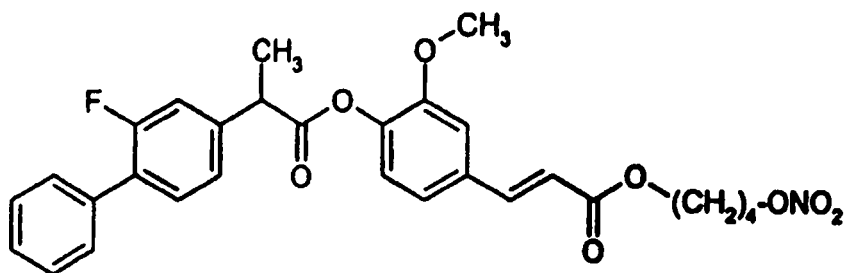
(XXXVI)

50

Éster 4-(nitrooxi)butílico del trans-3-[4-[2-(fluoro- $\alpha$ -metil(1,1'-bifenil)-4-acetiloxi)-3-metoxifenil]-2-propenoico

55

60

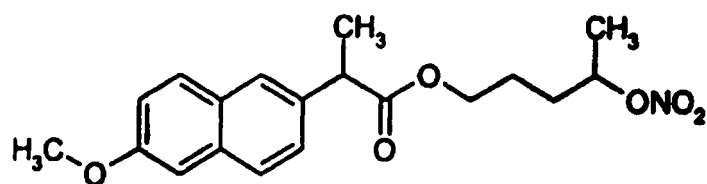


(XXXVII)

65

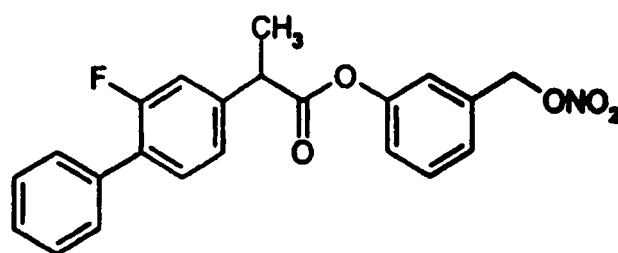
ES 2 285 182 T3

Éster 4-(nitrooxi)-4-metilbutílico del ácido (S)-6-meto-xi- $\alpha$ -metil-2-naftalenacético



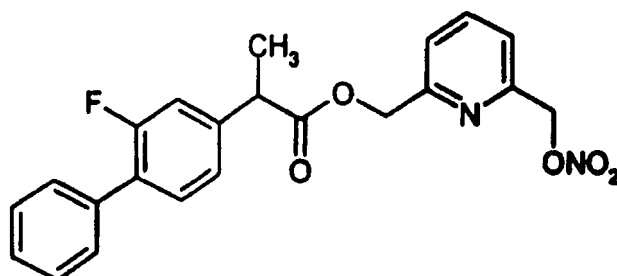
(XXXVIII)

15 Éster 3-(nitroximetil)fenílico del ácido 2-fluoro- $\alpha$ -metil[1,1'-bifenil]-4-acético



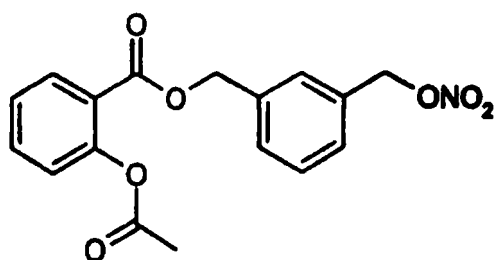
(XXXIX)

30 Éster 6-(nitroximetil)-2-metilpiridílico del ácido 2-fluoro- $\alpha$ -metil[1,1'-bifenil]-4-acético



(XL)

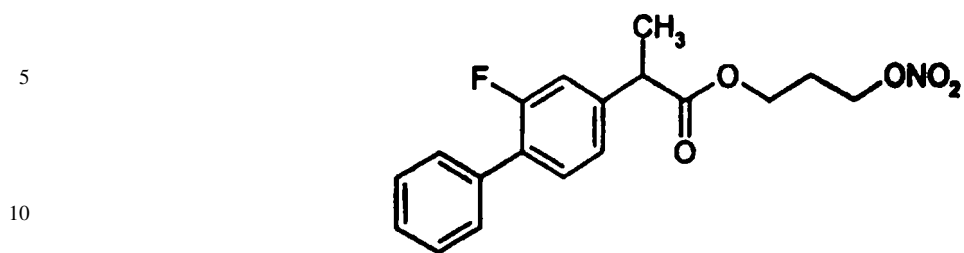
50 Éster 3-(nitroximetil)metilfenílico del ácido 2-(acetiloxi)benzoico



(XLI)

65

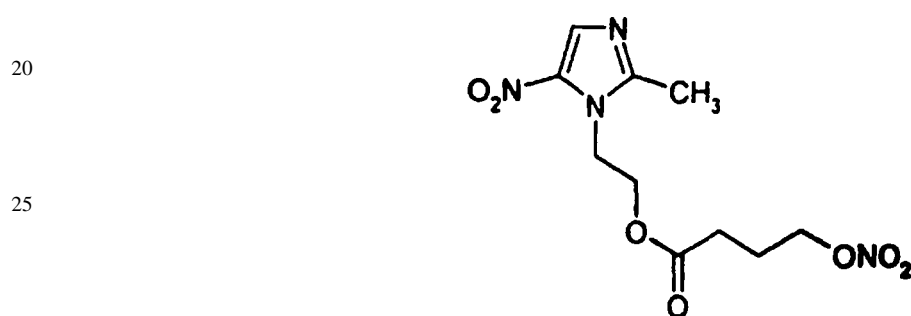
Éster 3-(nitrooxi)propílico del ácido 2-fluoro- $\alpha$ -metil-[1,1'-bifenil]-4-acético



(XLII)

15

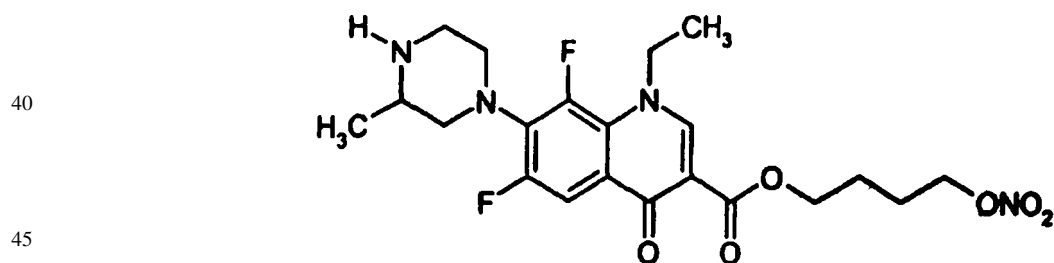
Éster 2-metil-5-nitroimidazol-1-etílico del ácido 4-(nitrooxi)butanoico



(XLIII)

35

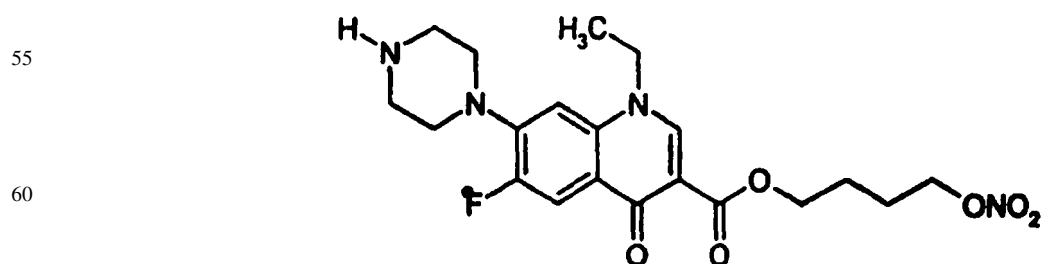
Éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido 1-etil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolina-carboxílico



(XLIV)

50

Éster 4-(nitrooxi)butílico de norfloxacina



(XLV)

65

## ES 2 285 182 T3

Otros ejemplos de fármacos líquidos son nicotina, nitroglicerina, ácido valproico, benzonatato, clofibrato, clorfeniramina, clorfenoxamina, clorfentermina y clorpromazina y vitaminas líquidas.

5 Las composiciones de la invención son capaces de formar una emulsión, por ingestión de la forma farmacéutica por un paciente, que tiene un tamaño de gotita reducido. El tamaño medio de gotita de la emulsión es de 0,1 a 50 micras y preferiblemente menor de 5 micras.

10 El tamaño de gotita de la emulsión es medido simulando la formación de una emulsión por adición a un vaso de precipitados de 50 ml de una solución acuosa de HCl 0,1N y 100 mg de la composición bajo examen. El tiempo requerido para que la mezcla forme una emulsión puede variar de 20 segundos a 10 minutos, dependiendo de la composición. Se determinó entonces el tamaño medio de gotita de la emulsión empleando la técnica de dispersión de la luz o la microscopía electrónica.

15 Son ejemplos de surfactantes que pueden ser empleados los surfactantes aniónicos, no iónicos y catiónicos. Como ejemplos de los mismos, se incluyen, aunque sin limitación, jabones alcalinos, tales como estearato de sodio y de potasio, jabones de aminas orgánicas, ésteres sulfúricos, tales como laurilsulfato de sodio y sal sódica de ácido monolaurilglicerosulfúrico, sulfonatos de alquilarilo, ésteres y éteres de polietilenglicol, polisorbatos, cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cetrimida, particularmente los productos comerciales Arlacel, Tween, Capmul, Cremophor, Labrafac, Labrafil, Labrasol, etc. En unos cuantos casos, puede ser útil añadir también cosurfactantes, cuando se requiere un HLB (equilibrio hidrofílico-lipofílico) bien definido. Son cosurfactantes preferidos los alcoholes de cadena lineal o ramificada, preferiblemente alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tales como alcohol etílico, alcohol propílico, alcohol isopropílico, alcohol butílico, alcohol isobutílico y polioles tales como glicerol, etilenglicol, propilenglicol, isopropilenglicol, butilenglicol e isobutilenglicol.

25 Para mejorar la absorción, se puede añadir un potenciador de la absorción al ingrediente activo, disuelto o suspendido en el agente tensioactivo y eventualmente en el cosurfactante. Muchas sustancias poseen dicha actividad y entre éstas se pueden mencionar las siguientes: polisorbatos, ésteres de sorbitán, dioctilsulfosuccinato de sodio, etoxidiglicol, nonilfenoles etoxilados, polietilén lauril éter, derivados de fosfolípidos, ésteres de ácidos grasos, derivados de ácidos biliares, solventes apróticos tales como sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, dimetilacetamida y 2-pirrolidona.

30 Se deja que la mezcla de ingrediente activo, surfactantes y potenciador de la absorción se absorba sobre el soporte inerte en una proporción tal que se obtenga un polvo con buenas características tecnológicas por lo que se refiere, por ejemplo, al libre flujo. Para la absorción de dicha mezcla, se pueden emplear, en general, granuladoras, amasadoras o mezcladoras normalmente usadas en el campo farmacéutico. En general, la proporción mezcla/soporte sólido puede variar de 1:20 a 10:1, incluso aunque la proporción preferida sea de 1:2 a 2:1.

40 Como soporte sólido, se puede usar cualquier compuesto farmacéutico no tóxico, incluyendo, por ejemplo, arcillas tales como la bentonita, caolín, derivados de sílice tales como Aerosil y Carbosil, derivados de celulosa tales como Avicel, silicatos tales como el trisilicato de magnesio, talco, hidróxidos tales como hidróxido de magnesio y aluminio, almidones, azúcares y ciclodextrinas. La sílice es el absorbente preferido.

La razón en peso de ingrediente activo:surfactante puede variar de 1:0,1 a 1:10, preferiblemente de 1:0,3 a 1:3.

45 La razón en peso de cosurfactante:surfactante puede variar de 1:0,1 a 1:5, preferiblemente de 1:0,1 a 1:5.

La razón en peso de potenciador de la absorción:surfactante puede variar de 1:0,1 a 1:10, preferiblemente de 1:0,3 a 1:3.

50 La razón en peso de mezcla:soporte sólido puede variar de 1:20 a 10:1, preferiblemente de 1:2 a 2:1.

55 El producto resultante es un polvo de libre flujo que puede ser empleado en varias formas farmacéuticas en forma, por ejemplo, de bolsita, de tabletas (tabletas masticables, efervescentes o de rápida disolución) o de cápsulas o tabletas de liberación controlada para tener la liberación del ingrediente activo en áreas particulares del tracto gastrointestinal; con este fin, el revestimiento será gastrorresistente o específicamente dirigido a áreas del intestino, por ejemplo el colon.

60 Dependiendo del tipo de forma farmacéutica, es posible usar excipientes adecuados para tener la formulación deseada. Así, en el caso de las bolsitas, se pueden emplear azúcares, agentes suspensores, saborizantes y edulcorantes, mientras que, para las tabletas y las cápsulas, se pueden usar diluyentes, desintegrantes y lubricantes. Se pueden encontrar ejemplos de dichos materiales en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>a</sup> edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa, 1985.

65

## ES 2 285 182 T3

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

- 5 *Preparación de éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]bencenacético (NO-diclofenaco, fórmula (IV)) absorbido sobre sílice coloidal*

	Compuesto de fórmula (IV)	100 g
	Cremophor EL	50 g
10	Phospholipon 80 H	50 g
	Aerosil 200	100 g
	Explotab	100 g

- 15 Se añadieron el Cremophor EL y el compuesto de fórmula IV a un recipiente adecuado y se mezclaron hasta la homogeneidad. Al mismo tiempo, se mezclaron el Aerosil 20, el Phospholipon 80 H y el Explotab por separado. Se introdujo lentamente la mezcla de polvo en una mezcladora con agitación hasta la completa absorción de los componentes. Tamaño medio de gotita de la emulsión: 2,2 micras (mínimo 0,27, máximo 13,3).

#### 20 Ejemplo 2

*Preparación de una forma de polvo farmacéutica (bolsita) para uso oral empleando la mezcla de ingrediente activo del Ejemplo 1*

	Mezcla del Ejemplo 1	400 g
	Polvo de aroma de naranja	150 g
	Aroma de limón	50 g
	Sacarina sódica	10 g
30	Sacarosa	2.390 g

- Para preparar bolsitas, se mezcló NO-diclofenaco absorbido como se describe en el Ejemplo 1 añadiendo sabor de naranja y de limón, así como sacarina sódica y sacarosa. Se usó una mezcladora de cuba con agitación a 9 rpm durante 15 minutos. Se distribuyó la mezcla en bolsitas de 3,0 g de peso cada una.

#### *Prueba de disolución*

- 35 Sobre la mezcla obtenida como se describe en el Ejemplo 2, se realizó una prueba de disolución en HCl 0,1N a 37°C con una velocidad de rotación de 50 rpm. En la Tabla 1 se dan los resultados de la disolución.

TABLA 1

	<b>NO-diclofenaco absorbido sobre Aerosil 200 (sin formar una emulsión)</b>	<b>Composición de la invención (ejemplo 2)</b>
<b>Tiempo</b>	<b>% disuelto</b>	<b>% disuelto</b>
0	0	0
15	3,4	88,7
30	4,8	90,2
60	5,7	93,2

## ES 2 285 182 T3

### Ejemplo 3

*Preparación de éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido 2-fluoro- $\alpha$ -metil(1,1'-bifenil)-4-acético (NO-flurbiprofeno, fórmula (XIX)) absorbido sobre sílice coloidal*

5	NO-flurbiprofeno	406 g
	Cremophor EL	106 g
	Aerosil 200	300 g
10	Explotab	200 g

Se cargó un recipiente adecuado con NO-flurbiprofeno y Cremophor EL y se agitó la mezcla hasta obtener un producto homogéneo. Por separado, se mezcló Aerosil 200 con Explotab y se añadió la totalidad a la mezcla previa para obtener una mezcla homogénea, que se vertió sobre un tamiz de 0,85 mm.

15 Tamaño medio de gotita de la emulsión: 1,5 micras (mínimo 0,20, máximo 12,8).

### Ejemplo 3.1

20 *Preparación de una forma de polvo farmacéutica para uso oral (bolsitas) empleando la mezcla de ingrediente activo obtenida en el ejemplo 3*

	Mezcla del ejemplo 3	1.000 g
	Sacarina sódica	20 g
25	Aroma de naranja	300 g
	Sacarosa	4.674 g

30 Para preparar bolsitas de 3 g, con 200 mg cada una de ingrediente activo, se mezclaron 1.000 g de la mezcla obtenida como se ha descrito previamente en el ejemplo 3 con sacarina sódica, aroma de naranja y sacarosa.

### Ejemplo 3.2

*Preparación de tabletas empleando la mezcla del ejemplo 3*

35	Mezcla del ejemplo 3	500 g
	PVP K30	20 g
	Avicel pH 102	277 g

40 Se disolvió la PVP K 30 en 300 g de agua y se usó la solución para humectar la mezcla del ejemplo 3 en una mezcladora Erweka. Se vertió el producto así obtenido sobre un tamiz de 2 mm y se secó entonces en un horno a 40°C durante 3 horas. A continuación, se vertió sobre un tamiz de 1 mm en una granuladora de flotación y se añadió el Avicel con agitación en una mezcladora V durante 15 minutos. Se comprimió el producto hasta el peso teórico de 800 mg con un punzón oblongo de 18x10 mm. Se obtuvieron tabletas que tenían las siguientes características:

Título de i.a. del NO-flurbiprofeno: 201,3 mg/cpr.

Dureza: 4 Kp.

50 Friabilidad: <0,1%.

Tiempo de disgregación: 4 min.

### Ejemplo 4

*Preparación de una forma farmacéutica sólida (granulado) usando éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido (S)-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftalenacético (NO-Naproxeno, compuesto de fórmula (XX))*

60	NO-naproxeno	100 mg
	Tween 80	40 mg
	Phospholipon 80 H	40 mg
	Aerosil 200	100 mg
65	Explotab	100 mg

Se dispersaron 100 mg de Phospholipon 80H en 2,5 ml de agua calentando a 85°C. Se añadió la dispersión de Phospholipon 80 H con agitación a una mezcla de NO-naproxeno y Tween 80. Después de añadir el Phospholipon, se

## ES 2 285 182 T3

añadieron el Aerosil y el Explotab con agitación. Se obtuvo un granulado y se secó en un horno. Se cribó el granulado a través de un tamiz de 600  $\mu\text{m}$ . Dispersando 400 mg de este granulado en 20 ml de agua, se obtuvo una emulsión que tenía un tamaño medio de gotita de 2,2 micras (mínimo 0,27, máximo 13,3).

### 5 Ejemplo 5

*Preparación de tabletas revestidas empleando las tabletas obtenidas como se ha descrito en el ejemplo 3.2*

10	Tabletas de NO-flurbiprofeno del ej. 3.2	800 g
	Methocel E15	150 g
	Dióxido de titanio	20 g
	Talco	20 g
	PEG 600	30 g
15	Alcohol al 96%	1.600 g

Se disolvieron el Methocel E 15 y el PEG 6000 en un recipiente adecuado y se dispersaron entonces el talco y el dióxido de titanio en ellos. Se cargaron las tabletas preparadas como se describe en el ejemplo 3.2 en un recipiente Pellegrini y se realizó el revestimiento de las tabletas con la suspensión formadora de película según los parámetros siguientes:

- Entrada de aire: 60°C (300 mc<sup>3</sup>/h).
- 25 Succión: 0,4 mc<sup>3</sup>/h.
- Rotación del tambor: 4 r/m.
- Rango de solución formadora de película: 30 ml/min.

### 30 Ejemplo 6

*Preparación de tabletas revestidas gastroresistentes empleando las tabletas obtenidas como se describe en el ejemplo 3.2*

35	Tabletas preparadas según el ejemplo 3.2	19 kg
	Eudragit E 30 D	0,49 kg
	Talco	0,19 kg
	Citrato de trietilo	0,05 kg
40	Dióxido de titanio	0,05 kg
	Antiespumante de silicio	0,005 kg.

Se vertió Eudragit L30D en 1,1 kg de agua con agitación para evitar la formación de espuma. Se añadieron 6,5 g de NaOH y se continuó agitando durante 30 minutos más. Se obtuvo un látex, que se cribó a través de un tamiz de mallas de 0,25 mm. Se añadieron el citrato de trietilo, el talco y el agente antiespumante y se homogeneizó entonces la suspensión junto con la suspensión de Eudragit. Se introdujeron las tabletas preparadas según el ejemplo 3.2 en un recipiente y se pulverizaron con la mezcla obtenida como se ha mencionado anteriormente empleando una bomba peristáltica y una pistola atomizadora Graco. Se pulverizó la mezcla con una presión de 1,5 bares y a un ritmo de 4 g/minuto con una capacidad de aire de 7 m<sup>3</sup>/minuto a 55°C. Se mantuvo la temperatura de las tabletas a 34°C.

### 50 Ejemplo 7

*Evaluación humana de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de la formulación oral de NO-diclofenaco descrita en el ejemplo 2 (bolsitas)*

Se administraron a seis pacientes sanos en ayunas bolsitas de NO-diclofenaco de 75, 100 y 150 mg formuladas como se ha descrito en el ejemplo 2.

60 Para evaluar los parámetros farmacocinéticos, se tomaron muestras de sangre a 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24 y 32 horas tras la administración de la formulación farmacéutica. Se dosificaron el ingrediente activo, NO-diclofenaco, y sus metabolitos, diclofenaco y el hidroxiderivado 4-OH-diclofenaco, en el plasma por un método de LC/MS/MS previamente validado. No se encontró NO-diclofenaco en las muestras a ninguna dosificación. En la Tabla 2 se dan los parámetros farmacocinéticos de los niveles plasmáticos obtenidos para el diclofenaco (D) el 4-hidroxidiclofenaco (4-OH-diclofenaco, 4OH-D).

65 También se evaluó la inhibición de COX-1/COX-2 en muestras de sangre tomadas a 0,5, 1, 3, 6, 10, 24 y 32 horas tras la administración en los mismos pacientes. En la Tabla 3 se dan los resultados obtenidos.

ES 2 285 182 T3

TABLA 2

	Bolsitas de 100 mg	
	D	40H-D
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	415,7	281
T <sub>máx</sub> (h)	0,55	1,4
t <sub>1/2</sub> (h)	6,85	11,3
AUC <sub>(0-t)</sub>	1.097,1	2.446,2
AUC <sub>(0-∞)</sub>	1.168,5	2.909,0
MRT (h)	7,31	16,1

TABLA 3

*Inhibición de COX 1 y COX 2*

	Predosis		1 h		10 h	
	ng/ml	% Inhibición	ng/ml	% Inhibición	ng/ml	% Inhibición
COX 1 (TBX2)	24,95	0	5,28	-60%	14,03	-19%
COX 2 (PGE2)	55,29	0	29,55	-75%	10,55	-108%

Los resultados obtenidos como farmacocinética y como farmacodinámica confirman que la formulación de NO-diclofenaco descrita en el ejemplo 2 tiene una buena biodisponibilidad en términos de niveles plasmáticos de diclofenaco y de actividad antiinflamatoria medida según la inhibición de la ciclooxigenasa 1 y 2.

Ejemplo 8

*Comparación de la biodisponibilidad del NO-flurbiprofeno (Fórmula XIX) formulado en cápsulas de gelatina habituales frente a bolsitas y tabletas*

8.1 Formas farmacéuticas

8.1.A) *Tabletas habituales*

NO-flurbiprofeno	100 mg
Almidón de maíz	300 mg
Avicel	40 mg
Talco	20 mg
Sílice coloidal	5 mg
Carboximetilcelulosa	40 mg
Estearato de magnesio	10 mg

Se absorbió el ingrediente activo sobre almidón y sílice sin surfactantes y potenciadores de la absorción. Después de la absorción, se mezcló el granulado con talco, estearato de magnesio y carboximetilcelulosa y se introdujo en cápsulas de gelatina dura.

## ES 2 285 182 T3

### 8.1.B) *Bolsitas*

Se han preparado las bolsitas como se describe en el ejemplo 3.1.

### 5 8.1.C) *Tabletas*

Se han preparado las tabletas como se ha descrito en el ejemplo 3.2.

10 Se ha realizado el estudio de biodisponibilidad en 12 sujetos sanos. Se administró a cada uno de los sujetos en tres tiempos diferentes y de un modo aleatorio dos cápsulas de 100 mg, cápsulas de 200 mg y tabletas de 200 mg que contenían cada una NO-flurbiprofeno.

15 Se tomaron muestras de sangre después de cada administración en los tiempos indicados a continuación: 0,25, 0,50, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16 y 24 horas. Se determinó la concentración de flurbiprofeno en cada muestra plasmática por un método de LC/MS/MS.

En la Figura 1 se dan los resultados obtenidos y en la Tabla 4 se presentan los parámetros farmacocinéticos.

20 Los resultados obtenidos muestran que tanto las bolsitas como las tabletas son no bioequivalentes en comparación con las cápsulas habituales, ya que dan una mejor absorción tanto en términos de  $C_{m\acute{a}x}$  como en términos de AUC.

TABLA 4

	<b>Formulación 8.1.A (cápsulas de 100 mg)</b>	<b>Formulación 8.1.B (bolsitas de 200 mg)</b>	<b>Formulación 8.1.C (tabletas de 200 mg)</b>
$C_{m\acute{a}x}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	5,8	9,7	9,2
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	3	3	3
$t_{1/2}$ (h)	21,2	8,7	10,2
$AUC_{(0-t)}$	62,7	86,3	83,2

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para administración oral consistente en un soporte inerte sólido y una mezcla  
5 consistente en:

i) uno o más ingredientes activos líquidos,

ii) uno o más surfactantes,

10 iii) eventualmente un cosurfactantes y/o

iv) eventualmente un potenciador de la absorción,

15 formando dicha composición una emulsión de aceite-en-agua por contacto con medios acuosos y **caracterizándose**  
por el hecho de que dicha mezcla se absorbe en el soporte inerte.

2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde la mezcla absorbida en el soporte inerte consiste  
20 en:

i) uno o más ingredientes activos líquidos,

ii) uno o más surfactantes y

25 iii) un potenciador de la absorción.

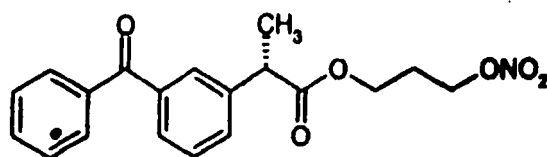
3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, donde dicha composición forma una emulsión de  
30 aceite-en-agua con un tamaño medio de gotita de 0,05 micras a 50 micras por contacto con medios acuosos tales como  
los fluidos biológicos.

4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, donde dicha composición forma una emulsión de  
aceite-en-agua con un tamaño medio de gotita de menos de 5 micras por contacto con medios acuosos tales como los  
fluidos biológicos.

5. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 4, donde el ingrediente activo líquido es un fár-  
35 maco antiinflamatorio no esteroideo liberador de NO.

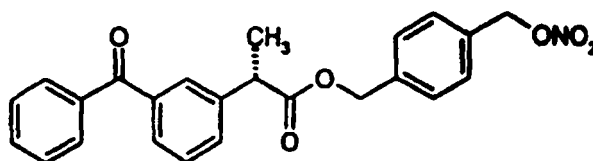
6. Una composición farmacéutica según la reivindicación 5, donde el fármaco antiinflamatorio no esteroideo libe-  
40 rador de NO es seleccionado entre el grupo consistente en:

Éster 3-(nitrooxi)propílico del ácido (S)-3-benzoil- $\alpha$ -metilbencenacético



(I)

Éster 4-(nitrooximetil)fenílico del ácido (S)-3-benzoil- $\alpha$ -metilbencenacético

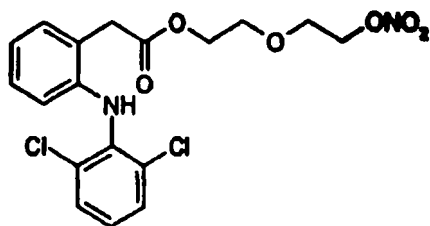


(II)

# ES 2 285 182 T3

Éster 5-(nitrooxi)etiloxietílico del ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]bencenacético

5



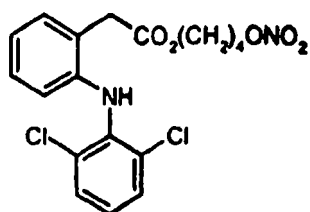
10

(III)

15

Éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]bencenacético (NO-Diclofenaco)

20



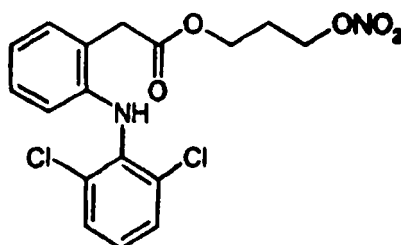
25

(IV)

30

Éster 3-(nitrooxi)propílico del ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]bencenacético

35



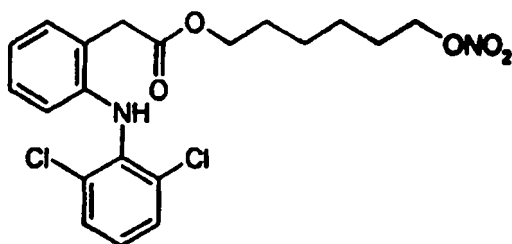
40

(V)

45

Éster 6-(nitrooxi)hexílico del ácido 2-[(2,6-diclorofenil)amino]bencenacético

50



55

(VI)

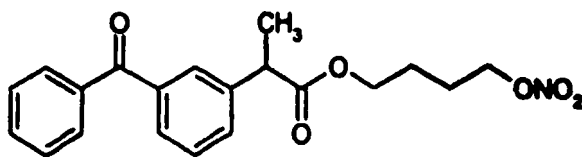
60

65

ES 2 285 182 T3

Éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido 3-benzoil- $\alpha$ -metil-bencenacético

5

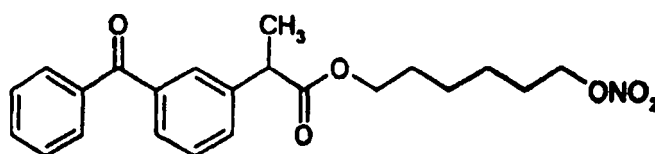


10

(VII)

Éster 6-(nitrooxi)hexílico del ácido 3-benzoil- $\alpha$ -metil-bencenacético

15

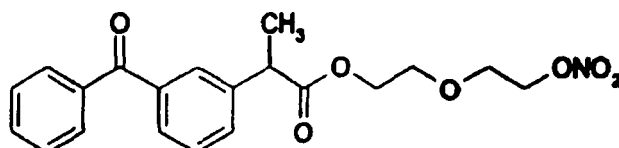


20

(VIII)

Éster 5-(nitrooxi)etiloxietílico del ácido 3-benzoil- $\alpha$ -metilbencenacético

25

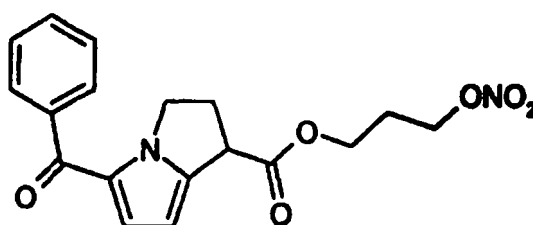


30

(IX)

Éster 3-(nitrooxi)propílico del ácido 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolidin-1-carboxílico

35



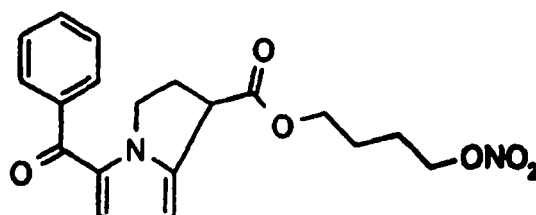
40

45

(X)

Éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolidin-1-carboxílico

55



60

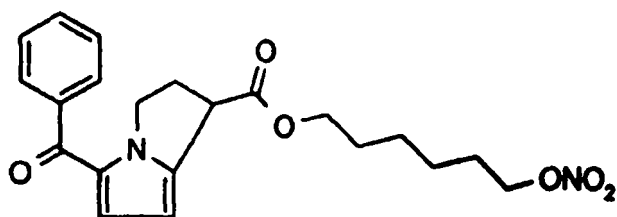
65

(XI)

Éster 6-(nitrooxi)hexílico del ácido 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolidin-1-carboxílico

5

10



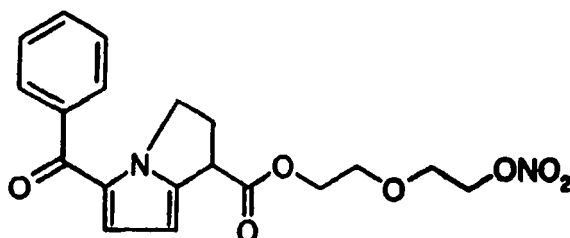
(XII)

15

Éster 5-(nitrooxi)etiloxietílico del ácido 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolidin-1-carboxílico

20

25



(XIII)

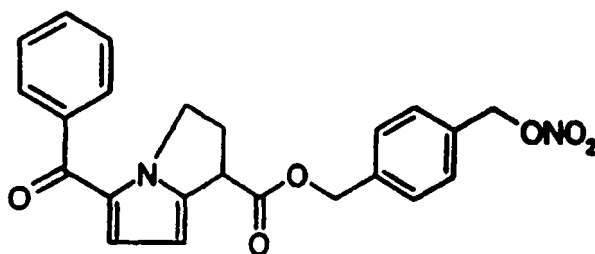
30

Éster 4-(nitrooximetil)fenilmetílico del ácido 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolidin-1-carboxílico

35

40

45



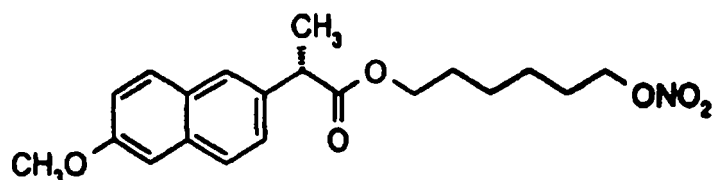
(XIV)

50

Éster 6-(nitrooxi)hexílico del ácido (S)-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftalenacético

55

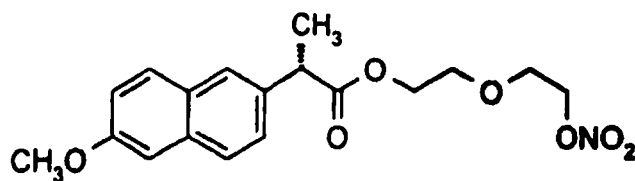
60



(XV)

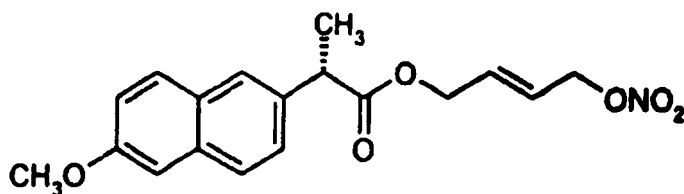
65

Éster 5-(nitrooxi)etiloxietílico del ácido (S)-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftalenacético



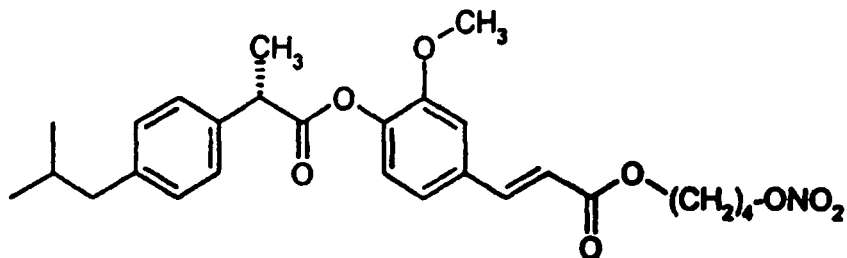
(XVI)

15 Éster 4-nitrooxi-2-butenílico del ácido (S)-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftalenacético



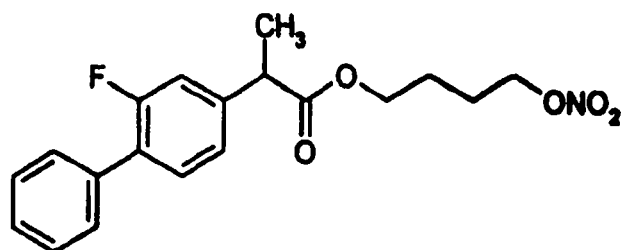
(XVII)

30 Éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido trans-3-[4-[ $\alpha$ -metil-4-(2-metilpropil)bencen]acetiloxi]-3-metoxifenil]-2-propenoico



(XVIII)

50 Éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido 2-fluoro- $\alpha$ -metil-[1,1'-bifenil]-4-acético (NO-Flurbiprofeno)



(XIX)

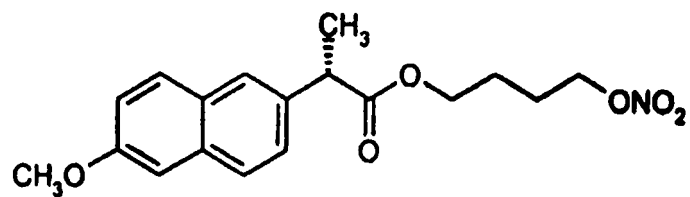
65

ES 2 285 182 T3

Éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido (S)-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftalenacético (NO-Naproxeno)

5

10



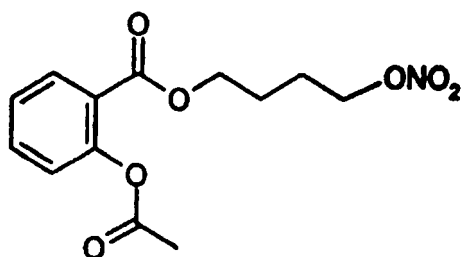
(XX)

15

Éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido 2-(acetiloxi)benzoico

20

25



(XXI)

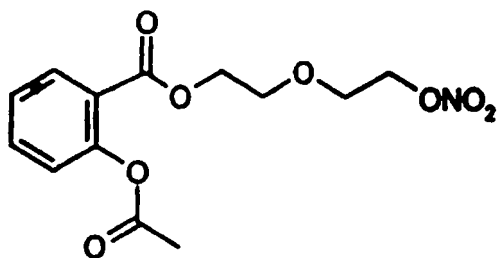
30

Éster 5-(nitrooxi)etiloxietílico del ácido 2-(acetiloxi)-benzoico

35

40

45



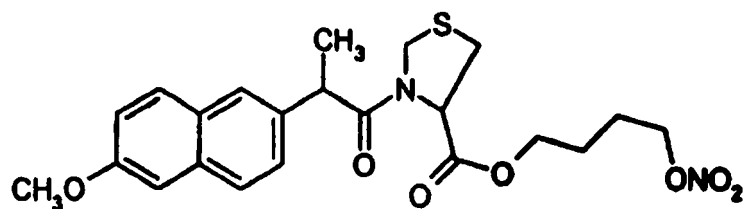
(XXII)

50

Éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido 3-(6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftalenacetil)tiatzolidina-4-carboxílico

55

60



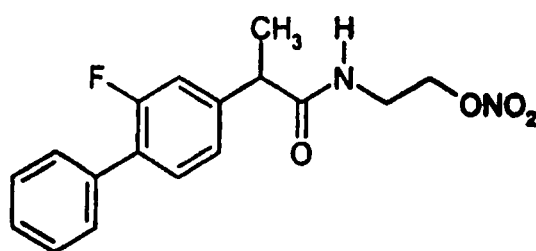
(XXIII)

65

N-(2-Nitrooxietil)-2-fluoro- $\alpha$ -metil[1,1'-bifenil]-4-acetamida

5

10



15

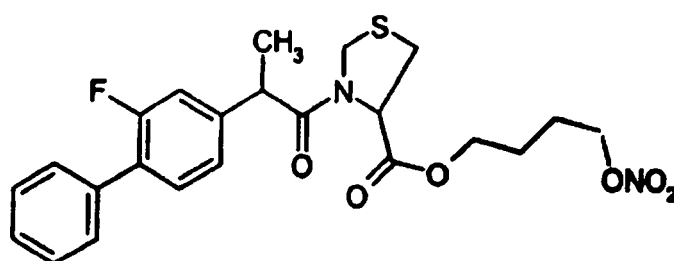
(XXIV)

Éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido 3-[2-fluoro- $\alpha$ -metil-[1,1'-bifenil]-4-acetil]tiazolidina-4-carboxílico

20

25

30



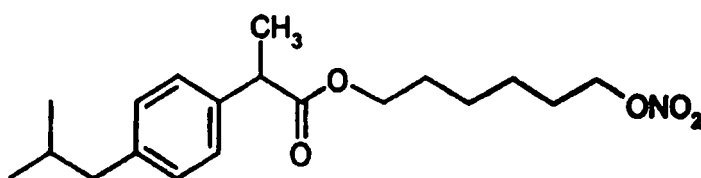
(XXV)

35

Éster 6-(nitrooxi)hexílico del ácido  $\alpha$ -metil-4-(2-metil-propil)bencenacético

40

45



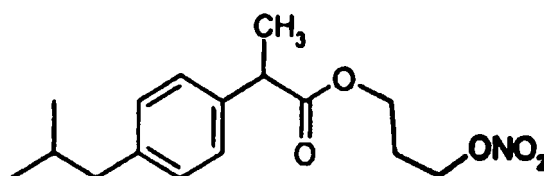
(XXVI)

50

Éster 3-(nitrooxi)propílico del ácido  $\alpha$ -metil-4-(2-metil-propil)bencenacético

55

60



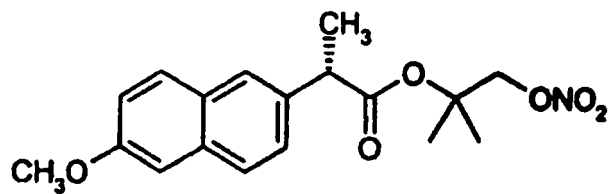
(XXVII)

65

ES 2 285 182 T3

Éster 1-nitrooxi-2-metil-2-propílico del ácido (S)-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftalenacético

5



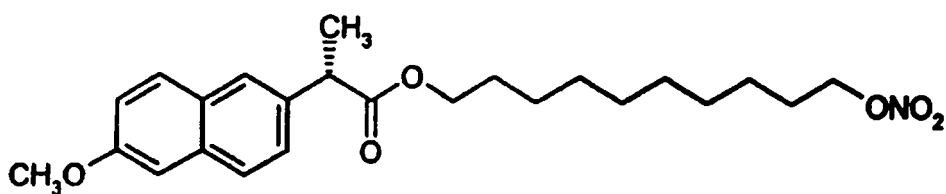
10

(XXVIII)

15

Éster 10-(nitrooxi)decílico del ácido (S)-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftalenacético

20



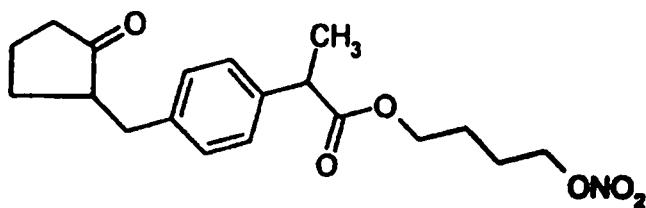
25

(XXIX)

30

Éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido  $\alpha$ -metil-4-[(2-oxociclopentil)metil]bencenacético

35



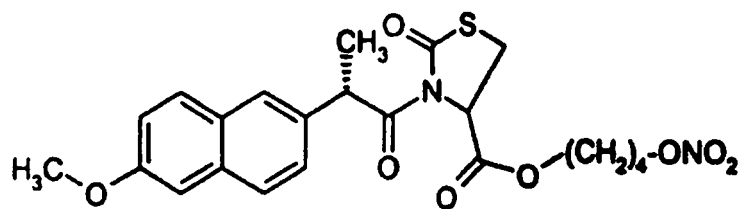
40

(XXX)

45

Éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido 3-(6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftalenacetil)-R(-)-2-oxotiazolidina-4-carboxílico

50



55

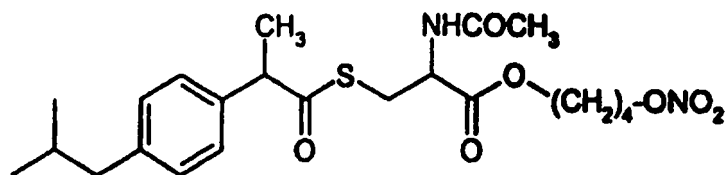
(XXXI)

60

65

ES 2 285 182 T3

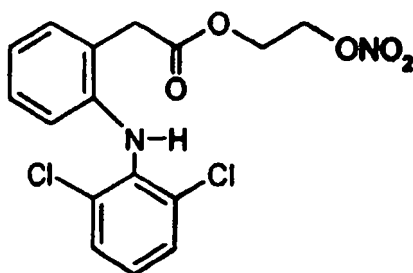
Éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido (S)-N-acetil-[ $\alpha$ -metil-4-(2-metilpropil)bencenacetil]cisteína



(XXXII)

15

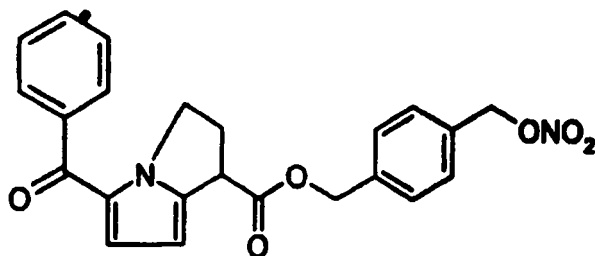
Éster 2-(nitrooxi)etílico del ácido 2-[2,6-diclorofenil)-amino]bencenacético



(XXXIII)

30

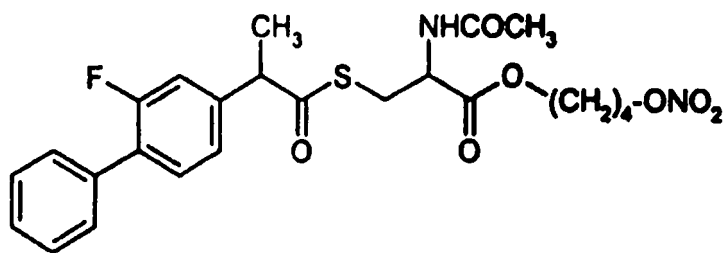
Éster 4-(nitrooximetil)fenilmetílico del ácido 5-benzoil-2,3-dihidro-1H-pirrolidin-1-carboxílico



(XXXIV)

50

Éster 4-(nitrooxi)butílico de (S)-N-acetil[2-fluoro- $\alpha$ -metil(1,1'-bifenil)-4-acetil]cisteína

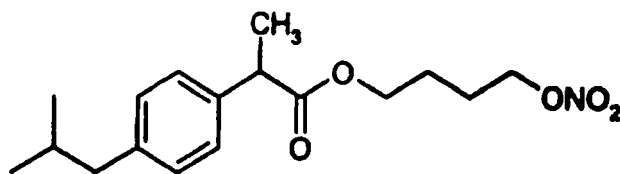


(XXXV)

ES 2 285 182 T3

Éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido  $\alpha$ -metil-4-(2-metil-propil)bencenacético

5



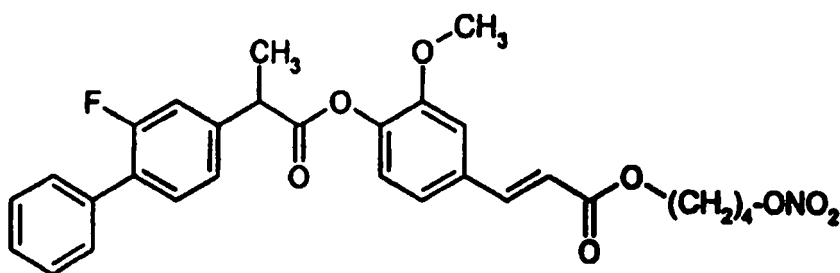
10

(XXXVI)

15

Éster 4-(nitrooxi)butílico del trans-3-[4-[2-(fluoro- $\alpha$ -metil(1,1'-bifenil)-4-acetiloxi]-3-metoxifenil]-2-propenoico

20



25

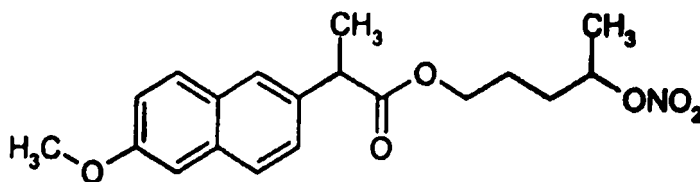
30

(XXXVII)

35

Éster 4-(nitrooxi)-4-metilbutílico del ácido (S)-6-meto-xi- $\alpha$ -metil-2-naftalenacético

40



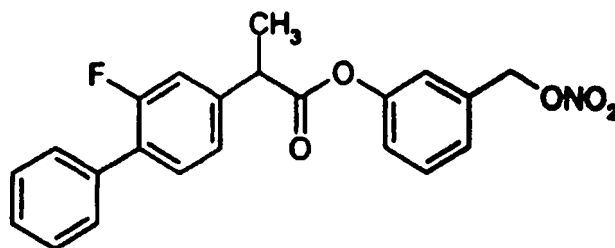
45

(XXXVIII)

50

Éster 3-(nitrooximetil)fenílico del ácido 2-fluoro- $\alpha$ -metil[1,1'-bifenil]-4-acético

55



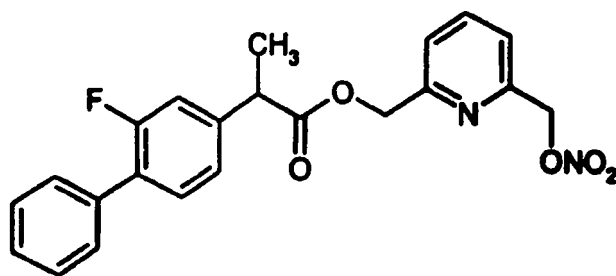
60

(XXXIX)

65

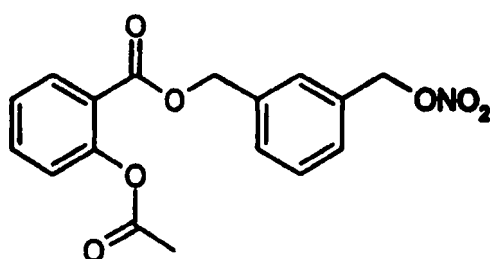
ES 2 285 182 T3

Éster 6-(nitrooximetil)-2-metilpiridílico del ácido 2-fluoro- $\alpha$ -metil[1,1'-bifenil]-4-acético



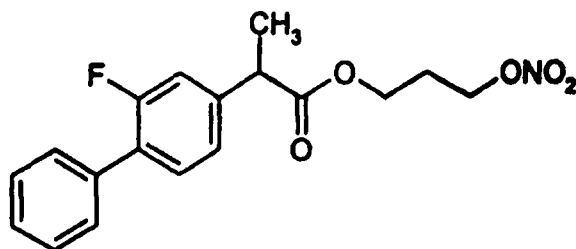
(XL)

Éster 3-(nitrooximetil)metilfenílico del ácido 2-(acetiloxi)benzoico



(XLI)

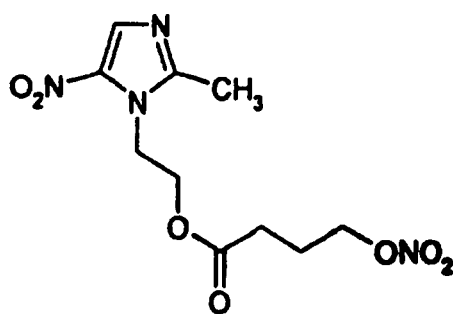
Éster 3-(nitrooxi)propílico del ácido 2-fluoro- $\alpha$ -metil-[1,1'-bifenil]-4-acético



(XLII)

7. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 4, donde el ingrediente activo líquido es seleccionado entre:

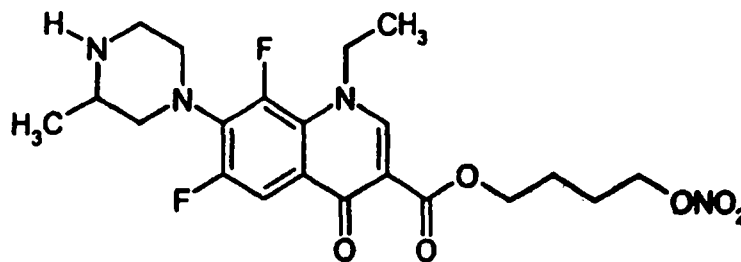
Éster 2-metil-5-nitroimidazol-1-etílico del ácido 4-(nitrooxi)butanoico



(XLIII)

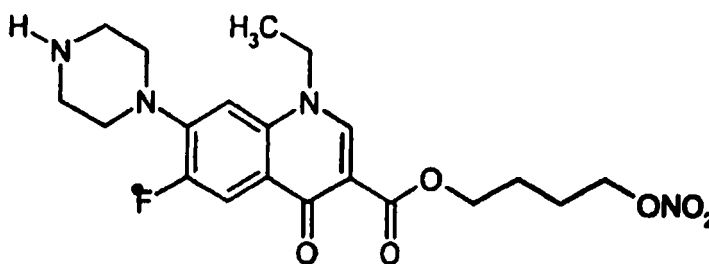
## ES 2 285 182 T3

Éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido 1-etil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolina-carboxílico



(XLIV)

Éster 4-(nitrooxi)butílico de norfloxacin



(XLV)

8. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 4, donde el ingrediente activo líquido es seleccionado entre el grupo consistente en nicotina, nitroglicerina, ácido valproico, benzonatato, clofibrato, clorfeniramina, clorfenoxamina, clorfentermina y clorpromazina, vitaminas líquidas y sus mezclas.

9. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 8, donde el surfactante es seleccionado entre surfactantes catiónicos, aniónicos y no iónicos tales como jabones alcalinos, jabones de aminas orgánicas, ésteres sulfúricos, sulfonatos de alquilarilo, ésteres y éteres de polietilenglicol y polisorbatos.

10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9, donde el surfactante es seleccionado entre el grupo consistente en estearato de sodio, estearato de potasio, laurilsulfato de sodio, monolaurilglicerosulfato de sodio, cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cetrimida, Arlacel, Tween, Capmul, Cremophor, Labrafac, Labrafil y Labrasol o sus mezclas.

11. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones precedentes, donde el cosurfactante es seleccionado entre los alcoholes de cadena lineal o ramificada, preferiblemente alcoholes  $C_1$ - $C_6$ , tales como alcohol etílico, alcohol propílico, alcohol isopropílico, alcohol butílico, alcohol isobutílico y polioles tales como glicerol, etilenglicol, propilenglicol, isopropilenglicol, butilenglicol e isobutilenglicol.

12. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones precedentes, donde el potenciador de la absorción es seleccionado entre polisorbatos, ésteres de sorbitán, dioctilsulfosuccinato de sodio, etoxidiglicol, nonilfenoles etoxilados, polietilén lauril éter, derivados de fosfolípidos, ésteres de ácidos grasos, derivados de ácidos biliares, solventes apróticos tales como sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, dimetilacetamida y 2-pirrolidona.

13. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones precedentes, donde el soporte sólido inerte es seleccionado entre el grupo consistente en arcillas tales como la bentonita, caolín, derivados de sílice tales como Aerosil y Carbosil, derivados de celulosa tales como Avicel, silicatos tales como el trisilicato de magnesio, talco, hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de magnesio y aluminio, almidón, azúcares y ciclodextrinas.

14. Una composición farmacéutica según la reivindicación 10, donde el soporte sólido inerte es la sílice.

15. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones precedentes, donde la razón de ingrediente activo:surfactante es de 1:0,1 a 1:10.

16. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones precedentes, donde la razón de cosurfactante:surfactante es de 1:0,1 a 1:5.

## ES 2 285 182 T3

17. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones precedentes, donde la razón de promotor de la absorción:surfactante es de 1:0,1 a 1:10.

5 18. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones precedentes, donde la razón de mezcla:soporte sólido es de 1:20 a 10:1, preferiblemente de 1:2 a 2:1.

19. Una composición farmacéutica según las reivindicaciones precedentes en forma de tabletas, tabletas revestidas, bolsitas y cápsulas.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIGURA 1

