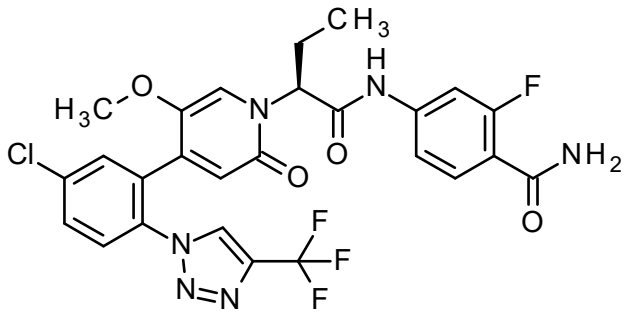
Formas de dosificación farmacéuticas que comprenden (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida

La presente invención se refiere a dispersiones sólidas amorfas (ASD, por sus siglas en inglés) y formas de dosificación farmacéuticas sólidas para la administración oral que comprenden (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencena–heptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)), caracterizadas porque el ingrediente activo (I) es liberado inmediatamente desde las dispersiones sólidas amorfas (ASD) y las formas de dosificación farmacéuticas sólidas para la administración oral, y además, métodos para su preparación, su uso como medicamentos, y además, su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular, trastornos cardiovasculares, preferentemente trastornos trombóticos o tromboembólicos, y edemas, y además, trastornos oftálmicos.

El ingrediente activo (I), (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida, también denominado como 4–({(2S)–2–[4–{5–cloro–2–[4–(trifluorometil)–1H–1,2,3–triazol–1–il]fenil}–5–metoxi–2–oxopiridin–1(2H)–il]butanoil}amino)–2–fluorobenzamida, es conocido del documento WO 2017/005725, y tiene la siguiente fórmula:



Ingrediente activo (I)

El ingrediente activo (I) actúa como un inhibidor del factor XIa y, debido a este mecanismo de acción específico, es útil, después de la administración oral, en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos, preferentemente, trastornos trombóticos o tromboembólicos y/o complicaciones trombóticas o tromboembólicas, en particular, trastornos cardiovasculares que incluyen enfermedad de las arterias coronarias, angina de pecho, infarto de miocardio o trombosis de endoprótesis, así como trastornos en las arterias cerebrovasculares y otros trastornos, que conducen a ataques isquémicos transitorios (TIA, por sus siglas en inglés), accidentes cerebrovasculares isquémicos, incluidos los accidentes cerebrovasculares cardioembólicos así como no cardioembólicos, y/o trastornos de las arterias periféricas, que conducen a enfermedad arterial periférica, incluida la

oclusión arterial periférica, isquemia aguda de las extremidades, amputación, reoclusiones y restenosis después de intervenciones tales como angioplastía, implantación o cirugía de endoprótesis y derivación, y/o trombosis de endoprótesis.

A fin de desarrollar una forma de dosificación farmacéutica sólida para la administración oral, el ingrediente activo (I), (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida, se usa como forma amorfa o como modificación cristalina I, o como una mezcla de la forma amorfa y la modificación cristalina I.

En casos de enfermedades que requieren tratamiento durante un período prolongado, o para la profilaxis de enfermedades a largo plazo, es deseable mantener la frecuencia de toma de medicamentos lo más baja posible, y el tamaño del comprimido, lo más pequeño posible. Esto no solo es más cómodo para el paciente, sino que también aumenta la fiabilidad del tratamiento al reducir las desventajas de la ingesta irregular (mejora en el cumplimiento). Para aumentar el cumplimiento, especialmente en pacientes mayores, los comprimidos deben ser lo más pequeños posible, es decir, deben tener una alta concentración de ingrediente activo, en particular, en lo que respecta a las dosificaciones más altas.

Durante el curso del desarrollo, se encontró que el ingrediente activo (I) está disponible en por lo menos dos formas de estado sólido, la forma amorfa y la modificación cristalina I. Además, durante el curso del desarrollo, se encontró que la biodisponibilidad relativa en ratas disminuye hasta el 11 % cuando se administra la modificación cristalina I del ingrediente activo (I). Además, el comportamiento de disolución de las formas de dosificación sólidas orales es inferior cuando las formas de dosificación sólidas orales tales como comprimidos se fabrican mediante métodos estándares conocidos por los expertos en la técnica, que contienen la modificación cristalina I del ingrediente activo (I). Además, el ingrediente activo (I) está disponible en dos formas enantioméricas, de las cuales una forma es ineficaz *in vivo.*

El objetivo del desarrollo fue, por lo tanto, proporcionar formas de dosificación farmacéuticas sólidas para la administración oral, que comprendían (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluoro–metil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)), donde la forma de dosificación sólida oral muestra un comportamiento de disolución superior y una buena biodisponibilidad del ingrediente activo (I). Además, se debe resguardar la pureza enantiomérica del ingrediente activo (I) no solo en la forma de dosificación farmacéutica sólida sino también durante el proceso de fabricación de la misma. Se debe lograr una alta carga de fármaco (> 20 % de ingrediente activo (I) por forma de dosificación) para garantizar un tamaño mínimo del comprimido. Además, la forma

amorfa del ingrediente activo (I) será estable en las formas sólidas de dosificación farmacéuticas durante el almacenamiento a largo plazo.

Sorprendentemente, una forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende una dispersión sólida amorfa (ASD) en la que el ingrediente activo (I) está presente en forma amorfa muestra un comportamiento de disolución superior y una buena biodisponibilidad. Además, se podría salvaguardar la pureza enantiomérica del ingrediente activo (I) no solo en la dispersión sólida amorfa (ASD), sino también en la forma de dosificación farmacéutica sólida y durante su proceso de fabricación mediante la granulación en húmedo, mientras que al mismo tiempo, se podría lograr una alta carga de fármaco (> 20 % de ingrediente activo (I) por forma de dosificación). La forma amorfa del ingrediente activo (I) se estabiliza mediante excipientes en la dispersión sólida amorfa (ASD). Como el ingrediente activo (I) no es estabilizado en el comprimido IR estándar, la disolución y la biodisponibilidad no se pueden lograr con enfoques de formulación estándares que no inhiben la cristalización del ingrediente activo amorfo (I). La cristalización del ingrediente activo (I) da como resultado una menor tasa de disolución y una menor biodisponibilidad del ingrediente activo (I).

Además, un proceso de fabricación con una combinación de determinados excipientes y una combinación de determinados solventes permite iniciar el proceso de fabricación con el ingrediente activo (I) en forma amorfa y/o en la modificación cristalina I, y logra formas de dosificación farmacéuticas sólidas para la administración oral que comprenden (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluoro–metil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)), donde la forma amorfa del ingrediente activo (I) es estabilizada en una dispersión sólida amorfa (ASD).

En el contexto de la presente invención, se utiliza el término dispersión sólida amorfa (ASD), mientras que en la literatura, algunos autores utilizan el término solución sólida, que tiene el mismo significado que dispersión sólida en el contexto de la presente invención.

A continuación, los diferentes tipos de dispersiones sólidas (soluciones sólidas, soluciones vítreas, suspensiones vítreas, precipitaciones amorfas en un portador cristalino, eutécticos o monotécticos, formación de compuestos o complejos y combinaciones de los mismos) se denominan colectivamente como dispersión sólida.

En el contexto de la presente invención, el término cristalización significa cristalización, en términos de que el ingrediente activo no era cristalino antes, y/o recristalización, en términos de que el ingrediente activo era cristalino, luego se transfirió a la forma amorfa, se estabilizó en la forma amorfa y luego volvió a cristalizar.

Una “matriz”, de acuerdo con la presente invención, son los excipientes poliméricos, los excipientes no poliméricos y sus combinaciones, capaces de disolver o dispersar el ingrediente activo (I). En el contexto de la presente invención, la “matriz” consiste en la combinación de la “base de dispersión sólida” y el “portador” utilizados durante el proceso de fabricación de la dispersión sólida amorfa (ASD). Así, la “matriz” se convierte en parte integral de la dispersión sólida amorfa (ASD). En el estado de la técnica, algunos autores utilizan el término portador en lugar de matriz, o en lugar de agente matriz.

Se conocen dispersiones sólidas amorfas (ASD) y procesos de fabricación de las mismas como tales.

C. Leuner y J. Dressman, Eur. J. Pharm. Biopharm., 50 (2000) 47 a 60, dividen los métodos para preparar dispersiones sólidas aproximadamente en método de fusión en caliente y métodos con solvente. De acuerdo con C. Leuner y J. Dressman, la aplicación de la extrusión por fusión en caliente a la producción de dispersiones sólidas se considera un método de elección para preparar una dispersión sólida. Los autores favorecen la extrusión de fusión en caliente como método sin solventes, porque las pequeñas variaciones en las condiciones utilizadas para eliminar el solvente pueden generar cambios bastante grandes en el rendimiento del producto.

J. Breitenbach, Eur. J. Pharm. and Biopharm., 54 (2002) 107–117, clasifica las tecnologías más relevantes para la fabricación de dispersiones sólidas en mezcla de centrifugado en caliente, empotrados mediante secado por pulverización, coevaporación, coprecipitación, liofilización y mezcla de rodillos o comolienda. En general, los métodos conocidos sobre la base de la evaporación de solvente son, p. ej., secado por congelación, secado por pulverización, secado al vacío, estratificación de polvos, granulados o pellets y granulación en lecho fluidizado. J. Breitenbach afirma que las dispersiones sólidas muestran un comportamiento diferente y en su mayoría impredecible con respecto a, p. ej., la estabilidad química y física.

R. J. Chokshi et al., J. Pharm. Sci., 97(6) (2008) 2286–2298 y G. P. Andrews et al., J. Pharm. Pharmacol. 62 (2010) 1580–1590, afirman que las dispersiones sólidas son inherentemente inestables. Los enfoques de dispersión sólida para mejorar la disolución de fármacos implican la generación de una solución vítrea en la que el fármaco está presente en un estado amorfo metaestable que posee una energía interna alta y un volumen específico. Esto da como resultado un sistema con tendencia a la cristalización durante el almacenamiento.

La elección del proceso de fabricación y los parámetros aplicados, así como la identificación de los excipientes adecuados para evitar la cristalización tampoco es evidente para un experto en la técnica. De acuerdo con N. Shah et al., 2014, página 130 (Fig. 4.2), se pueden considerar una diversidad de excipientes potenciales para componer dispersiones sólidas amorfas. No todos estos excipientes son igualmente adecuados para preparar una dispersión sólida amorfa.

G. Van den Mooter, Drug Discovery Today: Technologies, vol. 9 (2) (2012) e79–e85 describe el uso y la fabricación de dispersiones sólidas amorfas y menciona que, además de los enormes esfuerzos de investigación tanto en la academia como en la industria farmacéutica, muy pocos productos sobre la base de la tecnología de dispersión sólida llegaron al mercado. Los problemas de estabilidad física durante la vida útil se reconocen como la principal razón de esta discrepancia.

Las denominadas dispersiones sólidas multicomponente en las que uno o más fármacos se dispersan en una matriz (portadora) compuesta por por lo menos dos compuestos que poseen propiedades capaces de modificar o mejorar el sistema de suministro del fármaco en términos de liberación del fármaco, permeabilidad del fármaco, estabilidad termodinámica y, por lo tanto, que afectan la biodisponibilidad, se describen en L. M. De Mohac, et al., Journal of Drug Delivery Science and Technology, 57 (2020) 101750.

K. Six et al., J. Pharm. Sic., 93 (2004) 124–131 investigaron dispersiones sólidas de itraconazol en una combinación de dos polímeros (PVPVA64, un copolímero de N–vinilpirrolidona y acetato de vinilo, y Eudragit E100, un copolímero de metacrilato de amino), y descubrieron que la estabilidad y la tasa de disolución de las dispersiones sólidas que comprendían polímeros combinados fueron superiores a la que podrían lograrse usando únicamente un solo polímero.

Sin embargo, en la referencia de Y. Huang et al., Acta Pharmaceutica Sinica B, 4(1) (2014) 18–25, se enfatiza que la interacción intermolecular de fármaco–polímero siempre ha sido/sigue siendo el factor determinante en el diseño y el desempeño de las dispersiones sólidas. La estabilidad de las dispersiones sólidas también será afectada por la absorción de humedad durante el almacenamiento.

Por ejemplo, la polivinilpirrolidona (PVP) es conocida por su absorción de humedad, y los polímeros que son resistentes a la absorción de agua, tales como el succinato de acetato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCAS), se han convertido en la primera opción para la preparación de dispersiones sólidas estables, lo que se menciona en la referencia de D. T. Friesen et al., Mol. Pharm., 5(6) (2008) 1003–1019.

De acuerdo con la combinación de fármaco y portador, las características de liberación de la solución sólida varían y, por lo tanto, son una de las principales influencias en el rendimiento de una dispersión sólida. C. Leuner y J. Dressman, Eur. J. Pharm. Biopharm., 50 (2000), 47 a 60, destacaron que la relación de fármaco–portador tiene que identificarse muy a fondo a fin de hallar una relación óptima para la formulación. Las tasas de liberación pueden volverse más lentas con una mayor cantidad de portador. De acuerdo con el portador o la mezcla de portadores incorporados, incluso puede ocurrir la formación de gel, lo que da como resultado una disminución de la tasa de liberación. Por lo tanto, no son evidentes para el experto en la técnica ni los

excipientes por usar, ni el proceso de fabricación por aplicar para la preparación de dispersiones sólidas amorfas que contienen el ingrediente activo (I).

Además, el documento WO2020/210629 describe una dispersión sólida amorfa (ASD) que comprende el inhibidor del factor XIa, (9*R*,13*S*)–13–{4–[5–cloro–2–(4–cloro–1*H*–1,2,3–triazol–1–il)fenil]–6–oxo–1,6–dihidropirimidin–1–il}–3–(difluorometil)–9–metil–3,4,7,15–tetraazatriciclo[12.3.1.$0^{2,6}$]octa–deca–1(18),2(6),4,14,16–pentaen–8–ona. El compuesto se formula como una dispersión sólida amorfa en polímeros farmacéuticamente pertinentes tales como el succinato de acetato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCAS) mediante el secado por pulverización, y la dispersión sólida amorfa tiene una carga de fármaco de menos del 20 % de ingrediente activo (I) por forma de dosificación.

Como se mencionó anteriormente, los desafíos más frecuentes para preparar una dispersión sólida amorfa (ASD) son la estabilidad física de la dispersión sólida amorfa, el tipo y la cantidad de matriz, la relación de fármaco y matriz necesaria para facilitar el aumento requerido en la tasa de liberación y la selección de una fabricación adecuada y su escalado para salvaguardar la estabilidad física y química de la dispersión sólida amorfa y el fármaco incorporado.

Sorprendentemente, se descubrió que una dispersión sólida amorfa (ASD) de acuerdo con la presente invención que comprende el ingrediente activo (I) con un comportamiento de disolución superior y una buena biodisponibilidad del ingrediente activo (I), así como con protección de la pureza enantiomérica del ingrediente activo (I) depende de a) la matriz utilizada, b) el solvente utilizado en el proceso de fabricación y c) el proceso de fabricación. Los métodos y excipientes elegidos para la presente invención contrastan en algunos aspectos con los métodos y excipientes conocidos por el experto en la técnica, y que se conocen como comunes para preparar una dispersión sólida amorfa (ASD).

a) La matriz.

También se encontró de manera sorprendente que la forma amorfa del ingrediente activo (I) comprendido en una dispersión sólida amorfa de acuerdo con la presente invención podía estabilizarse mediante la aplicación de un solo polímero como matriz únicamente, lo que también contrasta con la técnica anterior (K. Six et al., J. Pharm. Sic., 93 (2004) 124–131, y L. M. De Mohac, et al., Journal of Drug Delivery Science and Technology, 57 (2020) 101750), que favorece los sistemas multicomponentes que aplican por lo menos dos polímeros como matriz.

Además, fue sorprendente que con el uso de polivinilpirrolidona (PVP) como polímero de matriz se pudiera fabricar una dispersión sólida amorfa que comprendiera el ingrediente activo (I) de acuerdo con la presente invención, en la que la forma amorfa del ingrediente activo (I) se estabiliza no solo durante la fabricación, sino también durante el almacenamiento a largo plazo o al aire libre, lo que

contrasta con la referencia de D. T. Friesen et al., donde la PVP se describe como inferior debido a su comportamiento de absorción de agua. Sorprendentemente, el acetato succinato de hidroxipropil metil celulosa (HPMCAS) no condujo al criterio de disolución deseado (liberación de por lo menos el 85 % del ingrediente activo (I) en el medio de liberación después de un período de investigación de 30 minutos), y es posible que no estabilice el ingrediente activo (I) en su forma amorfa, lo que también contrasta con la referencia de D. T. Friesen et al., donde HPMCAS tiene preferencia sobre PVP.

La ventaja de la presente invención es que la forma amorfa del ingrediente activo (I) se puede estabilizar en una dispersión sólida amorfa (ASD) mediante la aplicación de polivinilpirrolidona (PVP) como polímero único en la matriz únicamente, lo que da como resultado una forma de dosificación farmacéutica sólida con alta carga de fármaco (> 20 % de ingrediente activo (I) por forma de dosificación), lo que permite un tamaño de comprimido pequeño.

b) El solvente utilizado en el proceso de fabricación.

Sorprendentemente, la combinación de los solventes etanol y acetona permite una solubilidad mejorada en más de 5 veces en comparación con la solubilidad si se usa etanol puro, y una solubilidad aproximadamente 2 veces mejorada en comparación con la solubilidad si se usa acetona pura. El solvente en el proceso de granulación permite, que (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) puede ser introducida en el proceso para la preparación de una dispersión sólida amorfa (ASD) en forma de la forma amorfa o de la modificación cristalina I, o en una mezcla de ambas formas.

c) El proceso de fabricación.

Sorprendentemente, se halló que una dispersión sólida amorfa (ASD) de acuerdo con la presente invención que comprende el ingrediente activo (I) no podía fabricarse mediante la extrusión por fusión en caliente como proponían y favorecían C. Leuner y J. Dressman. La aplicación de un método sin solventes, tal como la extrusión por fusión en caliente, dio como resultado una mezcla racémica del ingrediente activo (I). Como solo un enantiómero del ingrediente activo (I) es efectivo *in vivo*, se observaría una disminución en la biodisponibilidad después de la administración de una dispersión sólida amorfa que comprende el ingrediente activo (I) fabricado por extrusión de fusión en caliente, a un animal o un ser humano. En contraste con la técnica anterior, una dispersión sólida amorfa que comprende el ingrediente activo (I) de acuerdo con la presente invención pudo fabricarse mediante un método de granulación en húmedo, que salvaguardaba la pureza enantiomérica de forma reproducible en cada lote fabricado.

Dispersión sólida amorfa (ASD).

La presente invención proporciona una dispersión sólida amorfa (ASD) que comprende (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) en una matriz farmacéuticamente aceptable.

La presente invención además proporciona una dispersión sólida amorfa (ASD) que comprende (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) en una matriz farmacéuticamente aceptable y en forma opcional, edulcorantes, agentes saborizantes y colorantes.

La presente invención además proporciona una dispersión sólida amorfa (ASD) donde (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) está presente en forma amorfa.

En el contexto de la presente invención, la matriz farmacéuticamente aceptable consiste en la combinación de la base de dispersión sólida y el portador.

En el contexto de la presente invención, la base de dispersión sólida es un polímero farmacéuticamente aceptable, seleccionado del grupo que consiste en óxido de polietileno, polivinilpirrolidona (PVP), copolímero de vinilpirrolidona/vinilacetato (copovidona) (por ejemplo, Kollidon VA64), polialquilenglicol (por ejemplo, polietilenglicol), hidroxialquil celulosa (p. ej. hidroxipropil celulosa), hidroxialquil metil celulosa (p. ej., hidroxipropil metil celulosa), carboximetil celulosa, carboximetil celulosa sódica, polimetacrilatos (p. ej. tipos Eudragit®), alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, copolímero de alcohol vinílico/acetato de vinilo y combinaciones de los mismos. La base de dispersión sólida preferida se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidona (PVP), copolímero de vinilpirrolidona/vinilacetato (copovidona), hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, polietilenglicol y óxido de polietileno. Muy preferentemente, la base de dispersión sólida es el polímero de polivinilpirrolidona (PVP).

En el contexto de la presente invención, el portador se selecciona de los grupos de rellenos, lubricantes, promotores de la desintegración, tensioactivos, edulcorantes, agentes saborizantes y/o colorantes o una combinación de los mismos.

(4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) y la base de dispersión sólida están presentes en la dispersión sólida amorfa (ASD) en una relación de ingrediente activo (I) a base de dispersión sólida de 1 a 0,5 hasta 1 a 20. Se prefiere una

relación de ingrediente activo (I) a base de dispersión sólida de 1 a 0,5 hasta 1 a 10; más preferida es una relación de ingrediente activo (I) a base de dispersión sólida de 1 a 0,5 hasta 1 a 5, y muy preferida es una relación de ingrediente activo (I) a base de dispersión sólida de 1 a 2. Especialmente, una relación de ingrediente activo (I) a base de dispersión sólida de 1 a 2 permite una alta carga de fármaco y tamaños pequeños de comprimidos.

La carga de fármaco de ingrediente activo (I) en la dispersión sólida amorfa (ASD) es > 20 %, y preferentemente, la carga de fármaco en la dispersión sólida amorfa (ASD) es ≥ 25 %.

(4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) y el portador se presentan en la dispersión sólida amorfa (ASD) en una relación de ingrediente activo (I) a portador de 1 a 0 hasta 1 a 20. Se prefiere una relación de ingrediente activo (I) a portador de 1 a 0 a 1 a 5, y muy preferida es una relación de ingrediente activo (I) a portador de 1 a 1. Esto significa que además no hay portador disponible en la matriz.

Formas de dosificación farmacéuticas sólidas.

La presente invención proporciona formas de dosificación farmacéuticas sólidas para la administración oral que comprenden una dispersión sólida amorfa (ASD), que contiene (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) en una matriz farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona formas de dosificación farmacéuticas sólidas para la administración oral que comprenden una dispersión sólida amorfa (ASD), que contiene (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) en una matriz farmacéuticamente aceptable, y en forma opcional, edulcorantes, agentes saborizantes y colorantes.

La presente invención proporciona formas de dosificación farmacéuticas sólidas para la administración oral que comprenden una dispersión sólida amorfa (ASD), que contiene (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) en una matriz farmacéuticamente aceptable, y excipientes farmacéuticos aceptables adicionales.

La presente invención proporciona formas de dosificación farmacéuticas sólidas para la administración oral que comprenden una dispersión sólida amorfa (ASD), que contiene (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) en

una matriz farmacéuticamente aceptable, y en forma opcional, edulcorantes, agentes saborizantes y colorantes, y excipientes farmacéuticos aceptables adicionales.

La presente invención además proporciona formas de dosificación farmacéuticas sólidas para la administración oral que comprenden

a) una dispersión sólida amorfa (ASD), que contiene (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) en una matriz farmacéuticamente aceptable,

b) por lo menos un lubricante,

c) por lo menos un promotor de la desintegración,

d) en forma opcional, uno o más rellenos, y

d) en forma opcional, uno o más tensioactivos.

Además, la presente invención proporciona formas de dosificación farmacéuticas sólidas para la administración oral que comprenden

a) una dispersión sólida amorfa (ASD), que contiene (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) en una matriz farmacéuticamente aceptable,

b) por lo menos un lubricante,

c) por lo menos un promotor de la desintegración,

d) en forma opcional, uno o más rellenos, y

e) en forma opcional, uno o más tensioactivos,

donde por lo menos 85 % del ingrediente activo (I) se libera en el medio de liberación después de 30 minutos, de acuerdo con el método de liberación de la Farmacopea Europea usando un aparato 2 (paleta).

Para la administración oral, la dispersión sólida amorfa que comprende el ingrediente activo (I) se puede formular en preparaciones sólidas o líquidas tales como polvo, granulados, pellets, comprimidos, sobres, cápsulas, grageas, comprimidos masticables, comprimidos efervescentes, comprimidos dispersables, trociscos, comprimidos de disolución bucal, masas fundidas, soluciones, suspensiones o emulsiones, y pueden prepararse de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica de fabricación de composiciones farmacéuticas.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la presente invención es un comprimido.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la presente invención es un comprimido de liberación inmediata.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la presente invención es un comprimido cubierto opcionalmente con un recubrimiento; preferentemente el comprimido está cubierto con un recubrimiento.

La carga de fármaco del ingrediente activo (I) en el comprimido es > 20 %, y la carga de fármaco preferida en el comprimido es ≥ 23 %.

La forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la presente invención es también una dispersión sólida amorfa (ASD), que contiene el ingrediente activo (I) en una matriz y, opcionalmente, edulcorantes, saborizantes y colorantes, formulada en sobres.

(4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) se presenta en un comprimido en una cantidad de 2 mg hasta 100 mg, preferentemente en una cantidad de 5 mg hasta 50 mg, además preferentemente en una cantidad de 20 mg hasta 50 mg, más preferentemente en una cantidad de 50 mg.

Se espera que la forma de dosificación farmacéutica sólida, especialmente, en forma de comprimido, así como los granulados de la dispersión sólida amorfa (ASD) sean estables al almacenamiento durante un período prolongado de tiempo, preferentemente estables a largo plazo.

La forma de dosificación farmacéutica sólida, especialmente en forma de comprimido, así como los granulados de la dispersión sólida amorfa (ASD) son estables al almacenamiento durante por lo menos 3 meses, preferentemente durante por lo menos 6 meses, también preferentemente durante por lo menos 12 meses, también preferentemente durante por lo menos 24 meses, también preferentemente durante por lo menos 30 meses y más preferentemente durante por lo menos 48 meses.

Almacenamiento a largo plazo significa almacenamiento durante más de 24 meses.

Estable durante el almacenamiento/al almacenamiento significa estable con un máximo de 10 % de degradación del ingrediente activo (I), preferentemente con un máximo de 3 % de degradación del ingrediente activo (I), y con conservación de la forma amorfa del ingrediente activo (I).

Las condiciones de almacenamiento para la evaluación de la estabilidad son, por ejemplo, recipiente cerrado a 25°C/60 % de humedad relativa, o recipiente cerrado a 30°C/75 % de humedad relativa, o recipiente abierto a 25°C/60 % de humedad relativa, o recipiente abierto a 40°C/75 % de humedad relativa (condiciones de estrés).

El comportamiento de estabilidad sorprendentemente excelente de la forma de dosificación farmacéutica sólida que contiene el ingrediente activo (I), incluso en condiciones de estrés (almacenamiento abierto a 40°C y 75 % de humedad relativa durante 6 meses) permite el envasado sin protección (por ejemplo, frascos de HPDE sin desecante) de la forma de dosificación farmacéutica del principio activo (I).

En el contexto de la presente invención, los comprimidos de liberación inmediata son particularmente aquellos que han liberado por lo menos el 85 % del ingrediente activo (I) en el medio de liberación después de 30 minutos, de acuerdo con el método de liberación de la Farmacopea Europea usando el aparato 2 (paleta). La velocidad de rotación del agitador es de 75 rpm (revoluciones por minuto) en 900 ml de medio de liberación.

De acuerdo con la presente invención, el medio de liberación es tampón de acetato pH 4,5 + 0,1 % SDS o + 0,15 % SDS o + 0,2 % SDS o + 0,3 % SDS, o de ácido clorhídrico 0,01 M + 0,1 % SDS o + 0,2 % SDS. SDS es la abreviatura de dodecilsulfato de sodio, también llamado laurilsulfato de sodio.

La presente invención se refiere además al uso de (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (I) para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica sólida para la administración oral de acuerdo con la invención.

El ingrediente activo (I) se presenta en las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención en forma amorfa.

La presente invención proporciona formas de dosificación farmacéuticas sólidas, donde la dispersión sólida amorfa es sustancialmente homogénea.

En el contexto de la presente invención, "excipientes" son rellenos, lubricantes, promotores de la desintegración, tensioactivos, edulcorantes, agentes saborizantes y colorantes. Por lo tanto, puede suceder que un experto en la técnica asigne sustancias similares o incluso idénticas como miembros de más de uno de los grupos de sustancias mencionados anteriormente. Sin embargo, en el contexto de la presente invención, las descripciones funcionales de las sustancias se completan intencionalmente con sustancias específicas para aclarar la propiedad respectiva que se les asigna.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos excipientes, dentro del alcance del sólido criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Los rellenos que se pueden utilizar en la formulación de acuerdo con la presente invención son aquellos seleccionados del listado que consiste en polvo de celulosa, celulosa microcristalina,

celulosa microcristalina silicificada, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, trisilicato de magnesio, manitol, maltitol, sorbitol, xilitol, lactosa (anhidro o como hidrato, por ejemplo, monohidrato), dextrosa, maltosa, sacarosa, glucosa, fructosa o maltodextrinas. El relleno preferido es celulosa microcristalina o lactosa o una combinación de las mismas. Muy preferentemente, no se utiliza ningún relleno.

Los lubricantes evitan que los ingredientes se peguen, p. al equipo de producción. Los lubricantes que se pueden utilizar en la formulación de acuerdo con la presente invención son aquellos seleccionados del listado que consiste en estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, monoestearato de glicerol, monobehenato de glicerol, behenato de calcio, grasa o aceite vegetal hidrogenado, polietilenglicol y talco. Los lubricantes preferidos de acuerdo con la presente invención son los seleccionados del listado que consiste en estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Muy preferentemente como lubricante es el estearato de magnesio.

El promotor de la desintegración se expande y se disuelve cuando está húmedo. Se puede usar para romper la forma de dosificación en el tracto digestivo, de modo de liberar los ingredientes activos. Los promotores de la desintegración adecuados en el contexto de la presente invención son aquellos seleccionados del listado que consiste en ácido algínico, polivinilpirrolidona reticulada, almidón de maíz, almidón modificado y derivados de almidón tales como carboximetil almidón de sodio, derivados de celulosa tales como carmelosa cálcica (carboximetilcelulosa cálcica) y croscarmelosa sódica (polímero reticulado de carboximetilcelulosa sódica) o celulosa microcristalina o una combinación de croscarmelosa sódica y celulosa microcristalina. Se prefiere como promotor de la desintegración la croscarmelosa sódica o la polivinilpirrolidona reticulada. Muy preferido como promotor de la desintegración es la croscarmelosa sódica.

Los tensioactivos suelen ser compuestos orgánicos que son anfifílicos, lo que significa que contienen grupos hidrofóbicos (sus colas) y grupos hidrofílicos (sus cabezas). Por lo tanto, un tensioactivo contiene tanto un componente insoluble en agua (o soluble en aceite), como un componente soluble en agua, y ayuda a solubilizar ciertos compuestos químicos. Los tensioactivos de acuerdo con la presente invención son agentes complejantes tales como las ciclodextrinas y el ácido etilendiamina tetraacético sódico (EDTA), los cosolventes tales como el etanol, el propilenglicol y la dimetil acetamida, los tensioactivos tales como los alcoholes grasos (por ejemplo, el alcohol cetílico), los fosfolípidos (por ejemplo, la lecitina), los ácidos biliares, ésteres de grasa de polioxietileno estearato (p. ej., polioxietileno), ésteres de grasa de polioxietileno sorbitán, copolímeros en bloque de polioxipropileno–polioxietileno (p. ej., Poloxámero), alquilsulfatos (p. ej., lauril sulfato de sodio, cetil estearil sulfato de sodio), jabones de alquilo (p. ej., palmitato de sodio, estearato de sodio) y ésteres de ácidos grasos de sacarosa. Preferido como tensioactivo es el lauril sulfato de sodio.

Como edulcorante se prefiere un excipiente farmacéuticamente aceptable que tenga un sabor similar al del azúcar. Los edulcorantes adecuados en el contexto de la presente invención son aquellos seleccionados del listado que consiste en sucralosa, sacarina, sacarina de sodio, potasio o calcio, acesulfamo de potasio, neotamo, alitamo, glicirricina o taumatina, o azúcares tales como glucosa, manitol, fructosa, sacarosa, maltosa, maltitol, galactosa, sorbitol o xilitol. En el contexto de la presente invención, los edulcorantes se añaden en cantidades conocidas por los expertos en la técnica.

En el contexto de la presente invención, los saborizantes son excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados para mejorar o proporcionar un sabor agradable a una forma de dosificación farmacéutica para complementar su efecto y también para aumentar su elegancia. En el contexto de la presente invención, los saborizantes son sustancias saborizantes naturales obtenidas a partir de materias primas vegetales o animales, sustancias saborizantes idénticas a las naturales obtenidas por síntesis o aisladas mediante procesos químicos, que son química y organolépticamente idénticas a las sustancias saborizantes presentes de forma natural en los productos destinados a consumo humano, y sustancias saborizantes artificiales. En el contexto de la presente invención, los agentes saborizantes se añaden en cantidades conocidas por los expertos en la técnica. Los agentes saborizantes adecuados en el contexto de la presente invención son aquellos seleccionados del listado que consiste en agentes saborizantes sintéticos/artificiales tales como acetato de amilo (sabor a banana), benzaldehído (sabor a cereza o almendra), butirato de etilo (piña), antranilato de metilo (uva), agentes saborizantes naturales tales como aceites esenciales y oleorresinas, hierbas y especias, y agentes saborizantes idénticos a los naturales, que son sustancias saborizantes que se obtienen por síntesis o se aíslan mediante procesos químicos y cuya composición química es idéntica a la de su equivalente natural. En el contexto de la presente invención, los agentes saborizantes se añaden en cantidades conocidas por los expertos en la técnica.

En el contexto de la presente invención, los colorantes son excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados para colorear una forma de dosificación farmacéutica incolora o para realzar su color, para minimizar las variaciones de un lote a otro, o para reemplazar un color ya presente a fin de complementar su efecto, y también, para aumentar su elegancia. Puede ser cualquier colorante, laca o pigmento tal como índigo carmín, riboflavina y dióxido de titanio. En el contexto de la presente invención, los colorantes se añaden en cantidades conocidas por los expertos en la técnica.

En el contexto de la presente invención, el recubrimiento opcional se lleva a cabo con la adición de agentes habituales de recubrimiento y formadores de película conocidos para el experto en la técnica, tales como hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa (hipromelosa), etilcelulosa, polivinilpirrolidona, copolímeros de vinil pirrolidona–acetato de vinilo (por ejemplo, Kollidon®

VA64, BASF), goma laca, copolímeros de éster de ácido acrílico y/o metacrílico con metilacrilato de trimetilamonio, copolímeros de ácido dimetilaminometacrílico y ésteres neutros de ácido metacrílico, polímeros de ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico, copolímeros de etil acrilato–metacrilato de metilo, copolímeros de ácido metacrílico–acrilato de metilo, propilenglicol, polietilenglicol (por ejemplo, polietilenglicol 3350), triacetato de glicerol o citrato de trietilo y/o colorantes/pigmentos tales como, por ejemplo, dióxido de titanio, óxido de hierro (por ejemplo, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo), indigotina o lacas de color adecuadas y/o agentes antiadherentes tales como talco y/u opacificantes tales como dióxido de titanio. Como agentes de recubrimiento y formadores de película opcionales de acuerdo con la presente invención, se prefieren la hipromelosa y el polietilenglicol; como colorante, se prefiere el óxido de hierro rojo, y como opacificante, se prefiere el dióxido de titanio.

También se puede usar una mezcla de las sustancias de recubrimiento mencionadas en el presente documento como un sistema de recubrimiento listo para usar, tal como el disponible comercialmente con el nombre comercial Opadry®. Opadry 14F94373® es una mezcla de alrededor del 60 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, alrededor de 19,4 % en peso de dióxido de titanio, alrededor de 0,6 % en peso de óxido férrico rojo y alrededor de 20 % en peso de polietilenglicol. Se prefiere el sistema de recubrimiento listo para usar disponible con el nombre comercial Opadry®.

Preferentemente, el recubrimiento es alrededor de 0,5 % a 10 % en peso de la formulación de comprimido recubierto, preferentemente 0,5 % a 4,5 % en peso de la formulación de comprimido recubierto, más preferentemente, alrededor de 1,5 % a 4,5 % en peso de la formulación de comprimido recubierto.

Los aglutinantes se utilizan en las formulaciones comparativas de acuerdo con la invención. Los aglutinantes que se pueden utilizar son celulosa en polvo, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, trisilicato de magnesio, manitol, maltitol, sorbitol, xilitol, lactosa (anhidra o como hidrato, por ejemplo, monohidrato), dextrosa, maltosa, sacarosa, glucosa, fructosa, maltodextrinas o hipromelosa (por ejemplo, hipromelosa 0,003 Pa*s (3 cP)). Se prefiere como aglutinante la hipromelosa (por ejemplo, hipromelosa 0,003 Pa*s (3 cP)).

Proceso de fabricación de la dispersión sólida amorfa (ASD).

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de una dispersión sólida amorfa (ASD) que contiene (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)), caracterizado porque la dispersión sólida amorfa (ASD) se prepara mediante la granulación en húmedo.

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de una dispersión sólida amorfa (ASD) que contiene (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)), caracterizado porque la dispersión sólida amorfa (ASD) se prepara mediante la granulación en lecho fluidizado.

La granulación en húmedo se puede llevar a cabo en un mezclador, en un secador por pulverización o en un granulador de lecho fluidizado. Se prefiere la granulación en húmedo en un granulador de lecho fluidizado (= granulación en lecho fluidizado).

En la granulación en húmedo, el ingrediente activo (I) se disuelve en el fluido de granulación y se introduce en el granulador de lecho fluidizado. Más preferentemente, el fluido de granulación que contiene el ingrediente activo (I) se pulveriza sobre un portador mediante la granulación en lecho fluidizado.

En el contexto de la presente invención, el fluido de granulación consiste en la base de dispersión sólida y los solventes.

Los solventes adecuados para fabricar las dispersiones sólidas amorfas mediante procesos de evaporación de solventes tales como la granulación en lecho fluidizado pueden ser cualquier solvente en el que se pueda disolver el ingrediente activo (I). El polímero de la base de dispersión sólida también tiene que ser lo suficientemente soluble para que el proceso sea viable. Los solventes preferidos incluyen alcoholes (p. ej., metanol, etanol, n–propanol, isopropanol y butanol), cetonas (p. ej., acetona, metil etil cetona y metil isobutil cetona), ésteres (p. ej., acetato de etilo y acetato de propilo) y diversos otros solventes, tales como acetonitrilo, cloruro de metileno, cloroformo, hexano, tolueno, tetrahidrofurano, éteres cíclicos y 1,1,1–tricloroetano. También se pueden utilizar solventes de menor volatilidad, tales como dimetil acetamida o dimetil sulfóxido. Los solventes preferidos para fabricar las dispersiones sólidas amorfas que comprenden el ingrediente activo (I) son metanol, etanol, n–propanol, isopropanol, acetona o mezclas de los mismos. También se prefiere, para fabricar las dispersiones sólidas amorfas que comprenden el ingrediente activo (I), el etanol o una mezcla de 20 % de etanol y 80 % de acetona o 50 % de etanol y 50 % de acetona. Muy preferida para fabricar las dispersiones sólidas amorfas que comprenden el ingrediente activo (I) es una mezcla de 50 % de etanol y 50 % de acetona.

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de una dispersión sólida amorfa (ASD) que contiene (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)), caracterizado porque la dispersión sólida amorfa (ASD) se prepara mediante la granulación en lecho fluidizado, donde el ingrediente activo (I) se disuelve en el fluido de granulación y se introduce en el granulador de lecho fluidizado.

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de una dispersión sólida amorfa (ASD) que contiene (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)), caracterizado porque la dispersión sólida amorfa (ASD) se prepara mediante la granulación en lecho fluidizado, donde el ingrediente activo (I) se disuelve en el fluido de granulación, que contiene una mezcla de 50 % de etanol y 50 % de acetona, y se introduce en el granulador de lecho fluidizado.

La dispersión sólida amorfa (ASD) es preferentemente aislada como granulado.

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de una dispersión sólida amorfa (ASD) que contiene (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)), caracterizado porque

a) (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) se disuelve en un solvente o mezcla de solventes adecuados,

b) el polímero (base de dispersión sólida) se agrega para recibir el líquido de granulación,

c) el líquido de granulación se pulveriza sobre el portador,

d) el solvente o los solventes se evaporan a fin de lograr un granulado.

En un paso adicional e), el granulado resultante del paso d) se procesa adicionalmente mediante la mezcla opcional con edulcorantes, agentes saborizantes y colorantes, y/o la molienda y/o el tamizado y/o la compactación para dar como resultado un granulado que puede usarse como forma de dosificación farmacéutica sólida.

La dispersión sólida amorfa (ASD) que contiene (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) puede producirse por uno de los métodos mencionados anteriormente.

La dispersión sólida amorfa (ASD) que contiene (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) es producida por uno de los métodos mencionados anteriormente.

Proceso de fabricación de las formas de dosificación farmacéuticas sólidas.

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de formas de dosificación farmacéuticas sólidas para la administración oral que comprenden una dispersión sólida amorfa (ASD) que contiene (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)), caracterizado porque

a) una dispersión sólida amorfa (ASD), que comprende (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) en una matriz farmacéuticamente aceptable, se prepara inicialmente,

b) y la dispersión sólida amorfa (ASD), opcionalmente con la adición de excipientes farmacéuticamente aceptables, luego se convierte en la forma de dosificación farmacéutica.

Además, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de formas de dosificación farmacéuticas sólidas para la administración oral que comprenden una dispersión sólida amorfa (ASD) que contiene (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)), caracterizado porque

a) una dispersión sólida amorfa (ASD), que comprende (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) en una matriz farmacéuticamente aceptable, se prepara inicialmente,

b) y la dispersión sólida amorfa (ASD), opcionalmente, con la adición de excipientes farmacéuticamente aceptables, luego se convierte en la forma de dosificación farmacéutica,

donde por lo menos el 85 % del ingrediente activo (I) se libera en el medio de liberación después de 30 minutos, de acuerdo con el método de liberación de la Farmacopea Europea usando un aparato 2 (paleta).

Adicionalmente, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de formas de dosificación farmacéuticas sólidas para la administración oral que comprenden una dispersión sólida amorfa (ASD) que contiene (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)), caracterizado porque

a) una dispersión sólida amorfa (ASD), que comprende (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) en una matriz farmacéuticamente aceptable, se prepara mediante la granulación en húmedo,

b) y la dispersión sólida amorfa (ASD), opcionalmente, con la adición de excipientes farmacéuticamente aceptables, luego se convierte en la forma de dosificación farmacéutica.

El solvente en el proceso de granulación para la preparación de una dispersión sólida amorfa (ASD) permite que (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) pueda ser introducida en el proceso para la preparación de formas de dosificación farmacéuticas sólidas en forma de la forma amorfa o la modificación cristalina I o en una mezcla de ambas formas.

La conversión en la forma de dosificación farmacéutica en el paso de proceso (b) comprende, por ejemplo, la formación de comprimidos, el llenado de cápsulas, preferentemente cápsulas de gelatina dura, o el llenado de sobres, en cada caso, de acuerdo con métodos habituales conocidos para el experto en la técnica, si es apropiado, con la adición de otros excipientes farmacéuticamente adecuados.

Para la conversión en la forma de dosificación farmacéutica sólida en el paso (b) del proceso, la dispersión sólida amorfa, que se aísla como un granulado, se puede compactar con rodillos y moler con y sin excipientes adicionales para obtener un granulado compactado con rodillos. El granulado obtenido con y sin excipientes adicionales se comprime para lograr la forma de dosificación farmacéutica, tal como en comprimidos.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de formas de dosificación farmacéuticas sólidas para la administración oral que comprenden una dispersión sólida amorfa (ASD) que contiene (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)), caracterizado porque

a) una dispersión sólida amorfa (ASD), que comprende (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) en una matriz farmacéuticamente aceptable, se prepara mediante la granulación en húmedo,

b) a la dispersión sólida amorfa (ASD), se agregan excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales,

c) la mezcla resultante se comprime en forma de comprimidos, y

d) los comprimidos opcionalmente son recubiertos para recibir la forma de dosificación farmacéutica.

Adicionalmente, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de formas de

dosificación farmacéuticas sólidas para la administración oral que comprenden una dispersión sólida amorfa (ASD) que contiene (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)), caracterizado porque

a) una dispersión sólida amorfa (ASD), que comprende (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) en una matriz farmacéuticamente aceptable, se prepara mediante la granulación en húmedo,

b) a la dispersión sólida amorfa (ASD) se agregan excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales,

c) la mezcla resultante se compacta con rodillos y opcionalmente se muele,

d) opcionalmente, se agregan excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales,

e) la mezcla resultante se comprime en forma de comprimidos, y

f) los comprimidos opcionalmente son recubiertos para recibir la forma de dosificación farmacéutica.

Las formas de dosificación farmacéuticas sólidas para la administración oral que comprenden una dispersión sólida amorfa (ASD) que contiene (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) se pueden producir por uno de los métodos mencionados anteriormente.

Las formas de dosificación farmacéuticas sólidas para la administración oral que comprenden una dispersión sólida amorfa (ASD) que contiene (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) son producidas por uno de los métodos mencionados anteriormente.

Medicamentos y uso.

La administración de la forma de dosificación sólida oral que comprende una dispersión sólida amorfa del ingrediente activo amorfo (I) estabilizada por excipientes seleccionados y fabricada mediante un proceso que garantiza la pureza enantiomérica conduce a una alta biodisponibilidad relativa en humanos que oscila entre el 85 % y el 100 %, preferentemente varía desde 88 % hasta incluso 100 %.

La presente invención proporciona además medicamentos que comprenden una forma de dosificación farmacéutica sólida para administración oral de acuerdo con la invención que comprende el ingrediente activo (I).

La presente invención se refiere además al uso de formas de dosificación farmacéuticas sólidas para administración oral de acuerdo con la invención que comprenden el ingrediente activo (I) y para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos, preferentemente trastornos trombóticos o tromboembólicos y/o o complicaciones trombóticas o tromboembólicas, en particular trastornos cardiovasculares que incluyen enfermedad arterial coronaria, angina de pecho, infarto de miocardio o trombosis de endoprótesis, así como trastornos en las arterias cerebrovasculares y otros trastornos, que conducen a ataques isquémicos transitorios (TIA), accidentes cerebrovasculares isquémicos que incluyen accidentes cerebrovasculares cardioembólicos como así como accidentes cerebrovasculares no cardioembólicos, y/o trastornos de las arterias periféricas, que conducen a la enfermedad arterial periférica, incluidas la oclusión de la arteria periférica, la isquemia aguda de las extremidades, amputación, reoclusiones y restenosis después de intervenciones tales como angioplastía, implantación de endoprótesis o cirugía y derivación, y/ o trombosis de endoprótesis.

La presente invención se refiere además al uso de formas de dosificación farmacéuticas sólidas para administración oral de acuerdo con la invención que comprenden el ingrediente activo (I) para la profilaxis, la profilaxis secundaria y/o el tratamiento de trastornos, en particular, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares isquémicos, incluidos los accidentes cerebrovasculares cardioembólicos como accidentes cerebrovasculares no cardioembólicos, isquemia aguda de las extremidades, reoclusiones y restenosis después de intervenciones tales como angioplastía, implantación o cirugía de endoprótesis y derivación, y/o trombosis de endoprótesis.

A continuación, la invención se ilustra en detalle mediante ejemplos de trabajo preferidos; sin embargo, la invención no se limita a estos ejemplos. A menos que se indique lo contrario, todas las cantidades dadas se refieren a mg de forma de dosificación.

Parte experimental.

Abreviaturas:

PXRD: difracción de rayos X en polvo
Comprimido IR: comprimido de liberación inmediata
rel. BA: biodisponibilidad relativa
AUC/D: Área bajo la curva por dosis
Cmax/D: concentración máxima por dosis
HPMCAS MG: Succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa AquaSolve™ tipo MG

SDS: dodecilsulfato de sodio, también llamado laurilsulfato de sodio

rh: humedad relativa

inicial: punto de tiempo más temprano de análisis después de la fabricación

Ingrediente activo (I) cristalino significa ingrediente activo (I) en la modificación cristalina I.

Si no se menciona "abierto" o "cerrado" con respecto a las condiciones de almacenamiento, entonces significa almacenamiento cerrado.

1. Preparación del ingrediente activo (I)

1.1 Preparación del ingrediente activo (I) en forma amorfa

Ingrediente activo (I) es (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida, también denominado 4–({(2S)–2–[4–{5–cloro–2–[4–(trifluorometil)–1H–1,2,3–triazol–1–il]fenil}–5–metoxi–2–oxopiridin–1(2H)–il]butanoil}amino)–2–fluorobenzamida, que se puede preparar de acuerdo con el documento WO 2017/005725, Ejemplo 234 y Ejemplo 235 en la forma amorfa.

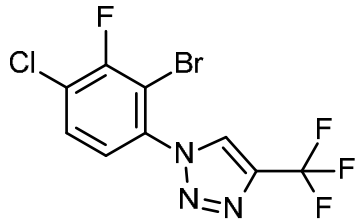
1.2 Preparación de ingrediente activo (I) en la modificación cristalina I

Ingrediente activo (I) en la modificación cristalina I se puede obtener mediante la disolución del ingrediente activo (I) en la forma amorfa en un solvente inerte, y la cristalización del ingrediente activo (I) en la modificación cristalina I con una semilla del compuesto de la fórmula (II) en la modificación cristalina A.

La solubilidad del ingrediente activo (I) en la modificación cristalina I en etanol es de aproximadamente 35 mg/ml; en acetona, es de aproximadamente 80 mg/ml; y en una mezcla de etanol/acetona (1:1), es de aproximadamente 180 mg/ml.

1.2.1 Preparación de 4–({(2*S*)–2–[4–{3–Cloro–2–fluoro–6–[4–(trifluorometil)–1*H*–1,2,3–triazol–1–il]fenil}–5–metoxi–2–oxopiridin–1(2*H*)–il]propanoil}amino)–2–fluoro–benzamida (compuesto de la fórmula (II))

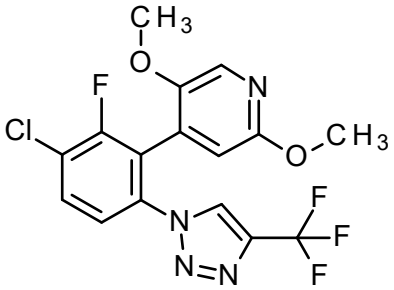
1.2.1.1 1–(2–Bromo–4–cloro–3–fluorofenil)–4–(trifluorometil)–1*H*–1,2,3–triazol



1–(2–Bromo–4–cloro–3–fluorofenil)–4–(trifluorometil)–1*H*–1,2,3–triazol se sintetiza iniciando con 2–bromo–4–cloro–3–fluoroanilina (WO 2016/168098, pp. 59–60) primero mediante la generación

del derivado azido (en presencia de *ter*–butil nitrito y trimetilsilil azida, en forma análoga a la síntesis del Ejemplo 2.18A, WO 2017/005725, pp. 92–93), y luego llevando a cabo una cicloadición del derivado azido con trifluoropropina (en presencia de óxido de cobre (I), en forma análoga a la síntesis del Ejemplo 2.26A, WO 2017/005725, p. 102).

1.2.1.2 4–{3–Cloro–2–fluoro–6–[4–(trifluorometil)–1*H*–1,2,3–triazol–1–il]fenil}–2,5–dimetoxi–piridina

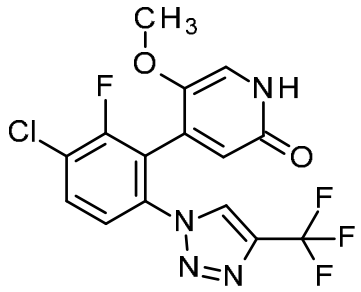


Una mezcla de 1–(2–bromo–4–cloro–3–fluorofenil)–4–(trifluorometil)–1*H*–1,2,3–triazol (982 mg, 2,85 mmol), ácido (2,5–dimetoxipiridin–4–il)borónico (WO 2019/175043, pp. 23–24) (626 mg, 3,42 mmol, 1,2 eq.) y carbonato de potasio (1,18 g, 8,55 mmol, 3,0 eq.) se disolvió en 1,4–dioxano (50 ml) y se inundó con argón durante 10 min, antes de agregar aducto de [1,1–bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) cloruro monodiclorometano (233 mg, 0,29 mmol, 0,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 100°C (baño de aceite ya precalentado a 100°C) durante la noche. Se agregó una cantidad adicional de ácido (2,5–dimetoxipiridin–4–il)borónico (209 mg, 1,14 mmol, 0,4 eq.) y aducto de [1,1–bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) cloruro monodiclorometano (116 mg, 0,14 mmol, 0,05 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 5 h adicionales, se dejó a TA durante el fin de semana y se filtró a través de Celite®, que se lavó con 1,4–dioxano. Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de ciclohexano / etil acetato). Rendimiento: 432 mg (38 % de la teoría).

LC–MS (método 2): R_t = 2,13 min; MS (ESIpos): m/z = 403 $[M+H]^+$.

^{1}H–RMN (400 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 9,17 / 9,16 (2x s, 1H), 8,03 / 8,01 (2x d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 / 7,75 (2x d, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,54 (s, 3H).

1.2.1.3 4–{3–Cloro–2–fluoro–6–[4–(trifluorometil)–1*H*–1,2,3–triazol–1–il]fenil}–5–metoxi–piridin–2(1*H*)–ona

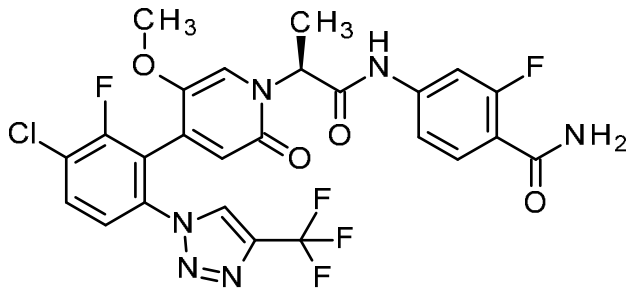


Bromhidrato de piridina (429 mg, 2,68 mmol, 2,5 eq.) se agregó a una solución de 4–{3–cloro–2–fluoro–6–[4–(trifluorometil)–1*H*–1,2,3–triazol–1–il]fenil}–2,5–dimetoxipiridina (432 mg, 1,07 mmol) en *N,N*–dimetilformamida (10 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante la noche y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua. Después de la adición de acetato de etilo y la separación de fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía (gel de sílice, eluyente: gradiente de diclorometano/metanol). Rendimiento: 285 mg (68 % de la teoría).

LC–MS (método 2): R_t = 1,46 min; MS (ESIpos): m/z = 389 $[M+H]^+$

^{1}H–RMN (600 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 11,3 (br s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,10–7,99 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,45 (s, 3H).

1.2.1.4 4–({(2*S*)–2–[4–{3–Cloro–2–fluoro–6–[4–(trifluorometil)–1*H*–1,2,3–triazol–1–il]fenil}–5–metoxi–2–oxopiridin–1(2*H*)–il]propanoil}amino)–2–fluorobenzamida (compuesto de la fórmula (II))



Se agregó 1,1,3,3–tetrametilguanidina (420 µl, 3,35 mmol, 3,0 eq.) bajo atmósfera de argón a TA a una solución de 4–{3–cloro–2–fluoro–6–[4–(trifluorometil)–1*H*–1,2,3–triazol–1–il]fenil}–5–metoxipiridin–2(1*H*)–ona (438 mg, 1,12 mmol) en 2–propanol / acetona (4:1, 7,5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 15 min, seguido de la adición de 4–{[(2*R*)–2–bromopropanoil]amino}–2–fluorobenzamida (WO 2020/127504, Ejemplo 1,19A, p. 76) (355 mg, 1,23 mmol, 1,1 eq.) y más 2–propanol / acetona (4:1, 7,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía (gel de sílice,

eluyente: gradiente de diclorometano / metanol) y HPLC preparativa (fase inversa, eluyente: gradiente de acetonitrilo / agua). Rendimiento: 539 mg (81 % de la teoría).

LC–MS (método 2): R_t = 1,65 min; MS (ESIpos): m/z = 597 $[M+H]^+$.

^{1}H–RMN (500 MHz, DMSO–d_6): δ [ppm] = 10,72 / 10,63 (2x s, 1H), 9,24 / 9,13 (2x s, 1H), 8,06–7,99 (m, 1H), 7,79–7,74 (m, 1H), 7,72–7,60 (m, 2H), 7,56–7,48 (m, 2H), 7,38–7,32 (m, 1H), 7,27 / 7,25 (2x s, 1H), 6,48 / 6,47 (2x s, 1H), 5,51–5,44 (m, 1H), 3,47 / 3,45 (2x s, 3H), 1,65 / 1,64 (2x s, 3H).

1.2.2 Preparación del compuesto de la fórmula (II) en la modificación cristalina A

Se disolvieron 306 mg del compuesto de fórmula (II) en forma amorfa en 20 ml de una mezcla de 50 % en volumen de etanol y 50 % en volumen de agua a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, para lograr la precipitación de un sólido blanco. El solvente se evaporó en un evaporador rotatorio. El sólido obtenido se secó en un horno al vacío a 40°C durante 16 horas. Se obtuvieron 273 mg del compuesto de la fórmula (II) en la modificación cristalina A.

1.2.3 Preparación del ingrediente activo (I) en la modificación cristalina I

Se disolvieron 30 mg del ingrediente activo (I) en forma amorfa en 2 mL de etanol a temperatura ambiente. Se añadieron 660 µL de agua a la solución, gota a gota, hasta que se observó una solución turbia. A continuación, la solución se sembró con 1 mg de la modificación A cristalina del compuesto de la fórmula (II). Poco después de la siembra, se observó la precipitación de más partículas pequeñas, pero las partículas desaparecieron rápidamente al agitarlas, de modo de lograr una solución aparentemente transparente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 48 horas, se obtuvo una suspensión. El sólido se filtró al vacío y se secó durante la noche en condiciones ambientales. El patrón de XRPD del sólido obtenido corresponde a la modificación cristalina I del ingrediente activo (I). El análisis de ^{1}H–RMN del sólido resultante indica que el sólido contenía aproximadamente 5 % en peso del compuesto de la fórmula (II).

1.2.4 Preparación del ingrediente activo (I) en la modificación cristalina I como ingrediente activo puro (I)

Se disolvieron 20,0 g del ingrediente activo (I) en forma amorfa en una mezcla de 40,0 g de propan–2–ol y 10,0 g de acetona, a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 60°C, y a la solución resultante se le añadieron 126,0 g de agua durante 60 minutos. La mezcla resultante se sembró con 100,0 mg de la modificación cristalina I del ingrediente activo (I) y se agitó a 60°C durante 3 horas. Luego se añadieron 4,8 g adicionales del ingrediente activo (I) en forma amorfa, y la mezcla se agitó a 60ºC durante la noche. La suspensión resultante se enfrió a 20°C en 60 minutos y se agitó a 20°C durante 90 minutos. La suspensión así obtenida se filtró al vacío, se lavó dos

veces con 42,5 g de una mezcla de propan–2–ol : acetona : agua en la relación de masa de 4:1:12 y se secó al vacío a 40°C. Rendimiento: 22,4 g (90,3 % del rendimiento teórico) de un sólido de color blanco pálido.

2. Método de liberación/disolución.

De acuerdo con la Farmacopea Europea, 10ª Edición, última revisión de la monografía 01/2016, la forma de dosificación sólida oral se prueba con el aparato 2 (paleta). La velocidad de rotación del agitador es de 75 rpm (revoluciones por minuto) en 900 ml del medio indicado a continuación. El criterio de liberación se cumple entonces si las 6 muestras de prueba han liberado por lo menos el 85 % del ingrediente activo (I) en el medio de liberación, después de un período de investigación de 30 minutos.

Medio	**Usado para los Ejemplos**
Tampón de acetato pH 4,5 + 0,1 % SDS	3–1 a 3–9 y 4–1 a 4–3
Tampón de acetato pH 4,5 + 0,2 % SDS	4–7, 4–8, 4–10, 4–11 y 4–13
Tampón de acetato pH 4,5 + 0,3 % SDS	4–4 a 4–6, 4–9, 4–12 y 4–14 a 4–18
Tampón de acetato pH 4,5 + 0,15 % SDS	4–14*
0,01 M ácido clorhídrico + 0,1 % SDS	2–1 y 2–3
0,01 M ácido clorhídrico + 0,2 % SDS	2–2

* muestras de estabilidad

3. Método de preparación para formulaciones líquidas.

Ejemplo 1–1 (ejemplo de comparación).

Se mezclan tilosa y agua mientras se agita. Se agrega el ingrediente activo (I) en la modificación cristalina I y se mantiene la agitación.

Ejemplo 1–2 (ejemplo de comparación).

La solución de polietilenglicol (PEG) se prepara disolviendo el ingrediente activo (I) en forma amorfa en etanol antes de añadir el PEG. Se agrega agua, y la solución se mezcla bien.

4. Método de preparación de granulación en lecho fluidizado.

Ejemplos 2–1, 2–2 y 2–3 (comprimidos como ejemplos de comparación).

El aglutinante y el tensioactivo se disuelven en agua, y el ingrediente activo (I) se suspende en esta solución. En el transcurso de una granulación en lecho fluidizado, esta suspensión se pulveriza como fluido de granulación sobre la carga inicial compuesta por rellenos y partes del promotor de desintegración. Después de secar y tamizar los granulados resultantes, se añaden y se mezclan las partes restantes del promotor de desintegración y un lubricante, que opcionalmente también es

estearato de magnesio. La mezcla lista para prensar así obtenida se comprime para producir comprimidos. A continuación, los comprimidos se recubren con pigmentos que se suspenden en una solución acuosa compuesta por agentes de recubrimiento y formadores de película.

Ejemplo 3–1 (dispersión sólida amorfa (ASD)).

La base de dispersión sólida y el ingrediente activo (I) se disuelven en un solvente orgánico En el curso de una granulación en lecho fluidizado, esta solución se pulveriza como fluido de granulación sobre la carga inicial compuesta por relleno y el promotor de desintegración (portador). Después de secar y tamizar, se obtienen los granulados. Los solventes orgánicos pueden ser etanol, acetona o sus combinaciones.

Ejemplos 3–2, 3–3, 3–4, 3–5, 3–6, 3–7, 3–8 y 3–9 (dispersión sólida amorfa (ASD)).

La base de dispersión sólida y el ingrediente activo (I) se disuelven en un solvente orgánico. En el transcurso de una granulación en lecho fluidizado, esta solución se pulveriza como fluido de granulación sobre la carga inicial del promotor de desintegración (portador). Después de secar y tamizar se obtienen los granulados. Los solventes orgánicos pueden ser etanol, acetona o combinaciones de los mismos.

Ejemplo 4–1 (forma de dosificación farmacéutica (comprimido) que comprende una dispersión sólida amorfa (ASD)).

Los granulados resultantes del Ejemplo 3–1 se mezclan junto con rellenos y tensioactivos añadidos. Esta mezcla se compacta con rodillos y se muele, seguido de la adición y la mezcla del lubricante. La mezcla lista para prensar así obtenida se comprime para producir comprimidos. A continuación, los comprimidos se recubren con pigmentos que se suspenden en una solución acuosa compuesta por agentes de recubrimiento y formadores de película. En el comprimido, el ingrediente activo (I) está presente en una cantidad de 5 mg.

Ejemplos 4–2 y 4–3 (formas de dosificación farmacéuticas (comprimidos) que comprenden una dispersión sólida amorfa (ASD)).

Los granulados resultantes del Ejemplo 3–1 se mezclan junto con rellenos, promotor de la desintegración y tensioactivo agregados. Esta mezcla se compacta con rodillos y se muele, seguido de la adición y mezcla del lubricante. La mezcla lista para prensar así obtenida se comprime para producir comprimidos. A continuación, los comprimidos se recubren con pigmentos, que se suspenden en una solución acuosa compuesta por agentes de recubrimiento y formadores de película. En los comprimidos, el ingrediente activo (I) está presente en una cantidad de 15 mg y 25 mg, respectivamente.

Ejemplos 4–4, 4–5 y 4–6 (formas de dosificación farmacéuticas (comprimidos) que comprenden una dispersión sólida amorfa (ASD)).

Los granulados resultantes del Ejemplo 3–3 se mezclan junto con el relleno, el promotor de desintegración y el tensioactivo. Después se añade lubricante y se vuelve a mezclar. La mezcla lista para prensar así obtenida se comprime para producir comprimidos. En los comprimidos, el ingrediente activo (I) está presente en una cantidad de 50 mg.

Ejemplos 4–7, 4–8, 4–9 y 4–10 (formas de dosificación farmacéuticas (comprimidos) que comprenden dispersión sólida amorfa (ASD)).

Los granulados resultantes del Ejemplo 3–4 o 3–5 se mezclan junto con el promotor de la desintegración y el tensioactivo añadidos. Esta mezcla se puede compactar con rodillo y moler. Luego se agrega lubricante a la mezcla, y se vuelve a mezclar. La mezcla lista para prensar así obtenida se comprime para producir comprimidos. A continuación, los comprimidos se pueden recubrir con pigmentos que se suspenden en una solución acuosa compuesta por agentes de recubrimiento y formadores de película. En los comprimidos, el ingrediente activo (I) está presente en una cantidad de 20 mg o 50 mg.

Ejemplos 4–11 y 4–12 (formas de dosificación farmacéuticas (comprimidos) que comprenden una dispersión sólida amorfa (ASD)).

Los granulados resultantes del Ejemplo 3–5 pueden compactarse con rodillos y triturarse. Luego se mezclan con lubricante. La mezcla lista para prensar así obtenida se comprime para producir comprimidos. A continuación, los comprimidos se pueden recubrir con pigmentos que se suspenden en una solución acuosa compuesta por agentes de recubrimiento y formadores de película. En los comprimidos, el ingrediente activo (I) está presente en una cantidad de 20 mg o 50 mg.

Ejemplos 4–13, 4–14, 4–15, 4–16, 4–17 y 4–18 (formas de dosificación farmacéuticas (comprimidos) que comprenden dispersión sólida amorfa (ASD)).

Los granulados resultantes de los Ejemplos 3–4, 3–5, 3–6, 3–7, 3–8 o 3–9 se mezclan junto con el promotor de la desintegración añadido. Esta mezcla se puede compactar con rodillos y moler. Luego se agrega lubricante a la mezcla y se vuelve a mezclar. La mezcla lista para prensar así obtenida se comprime para producir comprimidos. A continuación, los comprimidos se pueden recubrir con pigmentos que se suspenden en una solución acuosa compuesta por agentes de recubrimiento y formadores de película. En los comprimidos, el ingrediente activo (I) está presente en una cantidad de 20 mg o 50 mg.

5. Método de preparación de extrusión de fusión en caliente.

Ejemplos 5–1, 5–2, 5–4 y 5–5 (extruidos molidos como ejemplos de comparación).

Se mezclan o se combinan el ingrediente activo (I), un tensioactivo y la base de dispersión sólida. La mezcla se extruye utilizando una extrusora de doble tornillo de laboratorio a una temperatura de 180°C. El material extruido se puede cortar y posteriormente moler utilizando un molino de laboratorio de impacto. El granulado resultante se puede usar tal cual, o se puede formular adicionalmente, por ejemplo, en formulaciones de sobres, cápsulas o comprimidos.

Ejemplos 5–3 y 5–6 (productos extruidos molidos como ejemplos de comparación).

El ingrediente activo (I) y la base de dispersión sólida se mezclan o se combinan. La mezcla se extruye utilizando una extrusora de doble tornillo de laboratorio a una temperatura de 180°C. El material extruido se puede cortar y posteriormente moler utilizando un molino de laboratorio de impacto. El granulado resultante se puede usar como tal, o se puede formular adicionalmente, por ejemplo, en formulaciones de sobres, cápsulas o comprimidos.

6. Composiciones de la forma de dosificación en mg/forma de dosificación.

6.1 Formulación líquida y comprimidos como ejemplos de comparación (Tabla 1).

	1–1	**1–2**	**2–1**	**2–2**	**2–3**
Ingrediente activo (I), modificación cristalina I	0,6	—	5,0	—	—
Ingrediente activo (I), forma amorfa	—	0,6	—	50,0	5,0
Base de dispersión sólida (polímero)					
Polivinilpirrolidona (PVP)	—	—	—	—	—
HPMCAS MG	—	—	—	—	—
Kollidon VA64	—	—	—	—	—
Aglutinante					
Hipromelosa 0,003 Pa*s (3 cP)	—	—	3,40	15,4	3,40
Solvente					
Agua	954,4	499,7	68	440	68
Etanol 99 %	—	99,9	—	—	—
Acetona	—	—	—	—	—
Rellenos					
Celulosa microcristalina	—	—	35,45	171,9	35,45
Lactosa monohidrato	—	—	35,45	171,9	35,45
Tilosa	5,0	—	—	—	—
Promotor de la desintegración					
Croscarmelosa sódica	—	—	4,25	22,0	4,25
Tensioactivo					
Lauril sulfato de sodio	—	—	0,85	4,4	0,85
PEG 4000	—	—	—	—	—
PEG 6000	—	—	—	—	—
PEG 400	—	399,8	—	—	—
Lubricante					
Estearato de magnesio	—	—	0,60	4,4	0,60

Agentes de recubrimiento y formadores de película y colorantes/pigmentos					
Hipromelosa 0,005 Pa*s (5 cP)	—	—	1,50	5,0	1,50
Hipromelosa 0,015 Pa*s (15 cP)	—	—	—	—	—
Polietilenglicol 3350	—	—	0,30	1,0	0,30
Óxido de hierro rojo	—	—	0,30	1,0	0,30
Talco	—	—	0,30	1,0	0,30
Dióxido de titanio	—	—	0,60	2,0	0,60
Total [mg]	**1000**	**1000**	**88**	**450**	**88**
Formato (mm)	—	—	6	16x7	6
Tiempo de desintegración (min)	—	—	3	6	5
Disolución en punto de tiempo de 30 min [%]	—	—	43 [42–44]	88 [87–89]	95 [94–95]
F rel [%] animal	11	100	—	—	—
AUC/D animal [kg*h/L]	0,491	4,43	—	—	—
Cmax/D animal [kg/L]	0,089	0,794	—	—	—
PXRD (inicial)	—	—	cristalina	amorfa	amorfa

6.2 Dispersión sólida amorfa (ASD) (Tabla 2)

	3–1	**3–2**	**3–3**	**3–4**	**3–5**
Ingrediente activo (I), modificación cristalina I	—	—	5,0	—	—
Ingrediente activo (I), forma amorfa	5,0	5,0	—	5,0	5,0
Base de dispersión sólida (polímero)					
Polivinilpirrolidona (PVP)	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
HPMCAS MG	—	—	—	—	—
Kollidon VA64	—	—	—	—	—
Aglutinante					
Hipromelosa 0,003 Pa*s (3 cP)	—	—	—	—	—
Solvente					
Agua	—	—	—	—	—
Etanol 99 %	60,0	30,0	6,0	6,0	15,0
Acetona	—	—	24,0	24,0	15,0
Rellenos					
Celulosa microcristalina	7,5	—	—	—	—
Lactosa monohidrato	—	—	—	—	—
Promotor de la desintegración					
Croscarmelosa sódica	7,5	5,0	5,0	5,0	5,0
Tensioactivo					
Lauril sulfato de sodio	—	—	—	—	—
PEG 4000	—	—	—	—	—
PEG 6000	—	—	—	—	—
PEG 400	—	—	—	—	—
Lubricante					
Estearato de magnesio	—	—	—	—	—
Total [mg]	**30**	**20**	**20**	**20**	**20**
Disolución en punto de tiempo de 30 min [%] (inicial)	102 [99–105]	97 [96–98]	94 [92–95]	92 [89–94]	101 [100–102]
Disolución en punto de tiempo de 30 min [%] después de 12 meses a 25°C/60 % rh almacenamiento abierto	—	—	—	—	99 [96–100]
F rel [%] animal	65	—	—	—	—
AUC/D animal [kg*h/L]	2,86	—	—	—	—
Cmax/D animal [kg/L]	0,610	—	—	—	—
PXRD (inicial)	amorfa	amorfa	amorfa	amorfa	amorfa
PXRD después de 1 mes a 40°C/75 % rh almacenamiento abierto	—	amorfa	—	—	—
PXRD después de 12	—	—	—	—	amorfa

	3–1	**3–2**	**3–3**	**3–4**	**3–5**
meses a 25°C/60 % rh almacenamiento abierto					

	3–1	3–2	3–3	3–4	3–5
PXRD después de 18 meses a 25°C/60 % rh almacenamiento cerrado	amorfa	—	—	—	—
PXRD después de 24 meses a 25°C/60 % rh almacenamiento cerrado	amorfa	—	—	—	—

	3–6	3–7	3–8	3–9
Ingrediente activo (I), modificación cristalina I	—	—	—	—
Ingrediente activo (I), forma amorfa	5,0	5,0	5,0	5,0
Base de dispersión sólida (polímero)				
Polivinilpirrolidona (PVP)	—	—	—	15,0
HPMCAS MG	—	10,0	—	—
Kollidon VA64	10,0	—	15,0	—
Aglutinante				
Hipromelosa 0,003 Pa*s (3 cP)	—	—	—	—
Solvente				
Agua	—	—	—	—
Etanol 99 %	15,0	—	15,0	15,0
Acetona	15,0	70,0	15,0	15,0
Rellenos				
Celulosa microcristalina	—	—	—	—
Lactosa monohidrato	—	—	—	—
Promotor de la desintegración				
Croscarmelosa sódica	5,0	5,0	5,0	5,0
Tensioactivo				
Lauril sulfato de sodio	—	—	—	—
PEG 4000	—	—	—	—
PEG 6000	—	—	—	—
PEG 400	—	—	—	—
Lubricante				
Estearato de magnesio	—	—	—	—
Total [mg]	**20**	**20**	**25**	**25**
Disolución en punto de tiempo de 30 min [%] (inicial)	100 [99–101]	11 [9–14]	100 [98–100]	100 [98–101]
Disolución en punto de tiempo de 30 min [%] después de 1 mes a 40°C/75 % rh almacenamiento abierto	78 [70–84]	25 [24–25]	52 [49–56]	88 [87–89]
F rel [%] animal	—	—	—	—
AUC/D animal [kg*h/L]	—	—	—	—
Cmax/D animal [kg/L]	—	—	—	—
PXRD (inicial)	amorfa	amorfa	amorfa	amorfa
PXRD después de 1 mes a	amorfa	amorfa	amorfa	amorfa

40°C/75 % rh almacenamiento abierto				
PXRD después de 18 meses a 25°C/60 % rh almacenamiento cerrado	—	—	—	—

6.3 Formas de dosificación farmacéuticas sólidas (comprimidos) que contienen la dispersión sólida amorfa (ASD); método de preparación de granulación en lecho fluidizado (Tabla 3).

	4–1	**4–2**	**4–3**	**4–4**	**4–5**	**4–6**	**4–7**
Ingrediente activo (I), modificación cristalina I	—	—	—	50,0	50,0	50,0	—
Ingrediente activo (I), forma amorfa	5,0	15,0	25,0	—	—	—	50,0
Base de dispersión sólida (polímero)							
Polivinilpirrolidona (PVP)	10,0	30,0	50,0	100,0	100,0	100,0	100,0
HPMCAS MG	—	—	—	—	—	—	—
Kollidon VA64	—	—	—	—	—	—	—
Aglutinante							
Hipromelosa 0,003 Pa*s (3 cP)	—	—	—	—	—	—	—
Solvente							
Agua	—	—	—	—	—	—	—
Etanol 99 %	60,0	180,0	300,0	60,0	60,0	60,0	300,0
Acetona	—	—	—	240,0	240,0	240,0	—
Rellenos							
Celulosa microcristalina	7,5 +155	22,5 +100	37,5 +50,0	110,0	84,7	64,7	—
Lactosa monohidrato	60,0	40,0	20,0	—	—	—	—
Promotor de la desintegración							
Croscarmelosa sódica	7,5	22,5 +15,0	37,5 +25,0	50,00 +40,00	50,00 +40,00	50,00 +40,00	50,00 +46,25
Tensioactivo							
Lauril sulfato de sodio	2,5	2,5	2,5	3,5	3,5	3,5	2,5
PEG 4000	—	—	—	—	—	—	—
PEG 6000	—	—	—	—	—	—	—
PEG 400	—	—	—	—	—	—	—
Lubricante							
Estearato de magnesio	2,5	2,5	2,5	1,8	1,8	1,8	1,25
Agentes de recubrimiento y formadores de película y colorantes/pigmentos							
Hipromelosa 0,005 Pa*s (5 cP)	—	—	—	—	—	—	—
Hipromelosa 0,015 Pa*s (15 cP)	4,2	4,2	4,2	—	—	—	—
Polietilenglicol 3350	1,4	1,4	1,4	—	—	—	—
Óxido de hierro rojo	0,042	0,042	0,042	—	—	—	—
Óxido de hierro amarillo	—	—	—	—	—	—	—
Talco	—	—	—	—	—	—	—
Dióxido de titanio	1,358	1,358	1,358	—	—	—	—
Total [mg]	**257**	**257**	**257**	**355,3**	**330**	**310**	**250**
Formato (mm)	12x6	12x6	12x6	14x7	14x7	14x7	12x6
Tiempo de desintegración (min)	5	4	8	10	9	10	14
Disolución en punto de tiempo de 30 min [%] (inicial)	98 [97–100]	98 [95–100]	99 [96–101]	90 [89–91]	93 [91–95]	93 [92–95]	103 [102–104]
Disolución en punto de	101	100	105	—	—	—	—

	4–1	**4–2**	**4–3**	**4–4**	**4–5**	**4–6**	**4–7**
tiempo de 30 min [%] después de 30 meses a 25°C/60 % rh almacenamiento cerrado	[97–107]	[94–104]	[102–107]				
PXRD (inicial)	amorfa	amorfa	amorfa	—	amorfa	amorfa	amorfa
PXRD después de 18 meses a 25°C/60 % rh almacenamiento cerrado	amorfa	amorfa	amorfa	—	—	—	—
PXRD después de 30 meses a 25°C/60 % rh almacenamiento cerrado	amorfa	amorfa	amorfa	—	—	—	—

	4–8	**4–9**	**4–10**	**4–11**	**4–12**	**4–13**
Ingrediente activo (I), modificación cristalina I	—	—	—	—	—	—
Ingrediente activo (I) forma amorfa	20,0	50,0	20,0	20,0	50,0	20,0
Base de dispersión sólida (polímero)						
Polivinilpirrolidona (PVP)	40,0	100,0	40,0	40,0	100,0	40,0
HPMCAS MG	—	—	—	—	—	—
Kollidon VA64	—	—	—	—	—	—
Aglutinante						
Hipromelosa 0,003 Pa*s (3 cP)	—	—	—	—	—	—
Solvente						
Agua	—	—	—	—	—	—
Etanol 99 %	96,0	150,0	60,0	60,0	150,0	60,0
Acetona	24,0	150,0	60,0	60,0	150,0	60,0
Rellenos						
Celulosa microcristalina	—	—	—	—	—	—
Lactosa monohidrato	—	—	—	—	—	—
Promotor de la desintegración						
Croscarmelosa sódica	20,0 +18,50	50,0 +46,25	20,0 +18,50	20,0	50,0	20,0 + 6,0
Tensioactivo						
Lauril sulfato de sodio	1,0	2,5	1,0	—	—	—
PEG 4000	—	—	—	—	—	—
PEG 6000	—	—	—	—	—	—
PEG 400	—	—	—	—	—	—
Lubricante						
Estearato de magnesio	0,50	1,25	0,50	0,40	1,00	0,40
Agentes de recubrimiento y formadores de película y colorantes/pigmentos						
Hipromelosa 0,005 Pa*s (5 cP)	—	—	—	—	—	—
Hipromelosa 0,015 Pa*s (15 cP)	—	3,00	1,80	1,80	3,00	1,56
Polietilenglicol 3350	—	1,00	0,60	0,60	1,00	0,52
Óxido de hierro rojo	—	0,03	0,018	0,018	0,03	0,0156

	4–8	**4–9**	**4–10**	**4–11**	**4–12**	**4–13**
Óxido de hierro amarillo	—	—	—	—	—	—
Talco	—	—	—	—	—	—
Dióxido de titanio	—	0,97	0,582	0,582	0,97	0,5044
Total [mg]	**100**	**255**	**103**	**83**	**206**	**89**
Formato (mm)	7	12x6	7	6	12x6	6
Tiempo de desintegración (min)	7	14	7	11	13	9
Disolución en punto de tiempo de 30 min [%] (inicial)	100 [100–101]	100 [98–101]	100 [100–101]	102 [101–103]	100 [99–102]	98 [96–100]
Disolución en punto de tiempo de 30 min [%]; después de 9 meses a 30°C/75 % rh almacenamiento cerrado	—	—	—	—	—	95 [94–98]
PXRD (inicial)	amorfa	—	—	—	—	amorfa
PXRD, después de 1 mes a 40°C/75 % rh almacenamiento abierto	—	amorfa	amorfa	amorfa	—	—
PXRD, después de 9 meses a 30°C/75 % rh almacenamiento cerrado	—	—	—	—	—	amorfa

	4–14	**4–15**	**4–16**	**4–17**	**4–18**
Ingrediente activo (I), modificación cristalina I	—	—	—	—	—
Ingrediente activo (I) forma amorfa	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
Base de dispersión sólida (polímero)					
Polivinilpirrolidona (PVP)	100,0	—	—	—	150,0
HPMCAS MG	—	—	100,0	—	—
Kollidon VA64	—	100,0	—	150,0	—
Aglutinante					
Hipromelosa 0,003 Pa*s (3 cP)	—	—	—	—	—
Solvente					
Agua	—	—	—	—	—
Etanol 99 %	150,0	150,0	—	150,0	150,0
Acetona	150,0	150,0	700,0	150,0	1500
Rellenos					
Celulosa microcristalina	—	—	—	—	—
Lactosa monohidrato	—	—	—	—	—
Promotor de la desintegración					
Croscarmelosa sódica	50,0 + 15,0	5,0 +15,0	5,0 +15,0	5,0 +15,0	5,0 +15,0
Tensioactivo					
Lauril sulfato de sodio	—	—	—	—	—
PEG 4000	—	—	—	—	—

	4–14	4–15	4–16	4–17	4–18
PEG 6000	—	—	—	—	—
PEG 400	—	—	—	—	—
Lubricante					
Estearato de magnesio	1,00	1,0	1,0	1,0	1,0
Agentes de recubrimiento y formadores de película y colorantes/pigmentos					
Hipromelosa 0,005 Pa*s (5 cP)	—	—	—	—	—
Hipromelosa 0,015 Pa*s (15 cP)	2,4	—	—	—	—
Polietilenglicol 3350	0,8	—	—	—	—
Óxido de hierro rojo	0,024	—	—	—	—
Óxido de hierro amarillo	—	—	—	—	—
Talco	—	—	—	—	—
Dióxido de titanio	0,776	—	—	—	—
Total [mg]	**220**	**216**	**216**	**266**	**266**
Formato (mm)	12x6	12x6	12x6	12x6	12x6
Tiempo de desintegración (min)	13	39	10	> 40	19
Disolución en punto de tiempo de 30 min [%] (inicial)	99 [98–100]	10 [9–12]	64 [58–69]	12 [12–14]	91 [88–94]
Disolución en punto de tiempo de 30 min [%] después de 1 mes a 40°C/75 % rh almacenamiento abierto	—	53 [52–55	93 [90–98]	17 [17–18]	95 [91–96]
Disolución en punto de tiempo de 30 min [%] después de 6 meses a 40°C/75 % rh almacenamiento abierto	96 [91–100]	—	—	—	—
Disolución en punto de tiempo de 30 min [%] después de 9 meses a 30°C/75 % rh almacenamiento cerrado	100 [98–102]	—	—	—	—
PXRD (inicial)	amorfa	amorfa	amorfa	amorfa	amorfa
PXRD, después de 1 mes a 40°C/75 % rh almacenamiento abierto	—	—	—	—	—
PXRD, después de 6 meses a 40°C/75 % rh almacenamiento abierto	amorfa	—	—	—	—
PXRD, después de 9 meses a 30°C/75 % rh almacenamiento cerrado	amorfa	—	—	—	—

6.4 Formas de dosificación farmacéuticas sólidas (productos extruidos molidos) que contienen la dispersión sólida amorfa (ASD); método de preparación de extrusión de fusión en caliente (Ejemplos de comparación) (Tabla 4).

	5–1	5–2	5–3	5–4	5–5	5–6
Ingrediente activo (I), modificación cristalina I	—	—	—	50,0	50,0	50,0
Ingrediente activo (I) forma amorfa	50,0	50,0	50,0	—	—	—
Base de dispersión sólida (polímero)						
Polivinilpirrolidona (PVP)	100,0	100,0	—	100,0	100,0	—
HPMCAS MG	—	—	—	—	—	—
Kollidon VA64	—	—	100,0	—	—	100,0
Aglutinante						
Hipromelosa 0,003 Pa*s (3 cP)	—	—	—	—	—	—
Solvente						
Agua	—	—	—	—	—	—
Etanol 99 %	—	—	—	—	—	—
Acetona	—	—	—	—	—	—
Rellenos						
Celulosa microcristalina	—	—	—	—	—	—
Lactosa monohidrato	—	—	—	—	—	—
Promotor de la desintegración						
Croscarmelosa sódica	—	—	—	—	—	—
Tensioactivo						
Laurilsulfato de sodio	—	—	—	—	—	—
PEG 4000	11,1	—	—	11,1	—	—
PEG 6000	—	11,1	—	—	11,1	—
PEG 400	—	—	—	—	—	—
Lubricante						
Estearato de magnesio	—	—	—	—	—	—
Total [mg]	**161,1**	**161,1**	**150**	**161,1**	**161,1**	**150**
PXRD (inicial)	amorfa	amorfa	amorfa	amorfa	amorfa	amorfa

7. Biodisponibilidad, disolución y resultados.

7.1 Comparación de formulaciones líquidas y dispersiones sólidas amorfas (ASD) (en un modelo animal).

Las formulaciones líquidas de los Ejemplos de comparación 1–1 y 1–2 y la dispersión sólida amorfa del Ejemplo 3 1 se han probado en ratas. Se administraron dosis únicas a ratas macho (4 ratas).

La formulación líquida era una suspensión del ingrediente activo (I) en la modificación cristalina I en una solución acuosa de tilosa al 0,5 % (Ejemplo 1–1).

El granulado de dispersión sólida amorfa del Ejemplo 3–1 se suspendió en agua antes de la administración.

Los Ejemplos 1–1 y 3–1 se han probado frente a la solución de PEG del Ejemplo 1–2.

A los animales (ratas macho) se les dosificó una dosis de 3,00 mg de ingrediente activo (I)/kg de peso corporal. El volumen de la solución de aplicación fue de 5,00 ml/kg de peso corporal. Se recogieron aproximadamente 0,5 ml de sangre completa a través de un catéter yugular permanente a las 0, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 5, 7, 24, 30 y 48 h después de la dosis. Las muestras de sangre se centrifugaron para obtener plasma que luego se transfirió a viales debidamente etiquetados, y se almacenó congelado (< 15°C) hasta el análisis. Las muestras de plasma se analizaron mediante LC/MSMS (cromatografía líquida/espectrometría de masas– espectrometría de masas, conforme a sus siglas en inglés) para determinar las concentraciones del ingrediente activo (I), y se calcularon los parámetros farmacocinéticos. Los resultados se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5: Comparación de la exposición del ingrediente activo (I) en la rata para los Ejemplos 1–1, 1–2 y 3 1.

	1–1 Ejemplo de comparación	**1–2 Ejemplo de comparación**	**3–1 Dispersión sólida amorfa (ASD)**
Dosis [mg/kg]	3,00	3,00	3,00
AUC [kg*h/L]	0,491	4,43	2,86
c_{max} [kg/L]	0,089	0,794	0,610
F rel [%]	11	100	65

Resultado: Los datos de AUC y c_{max} revelan diferencias significativas para la exposición del ingrediente activo (I) después de la aplicación oral de las formulaciones líquidas de los Ejemplos 1–1 y 1–2 y la dispersión sólida amorfa (ASD) del Ejemplo 3–1. La solución de PEG del Ejemplo 1–2 se usa como patrón de referencia del 100 %. La exposición obtenida luego de la administración de la dispersión sólida amorfa (ASD) del Ejemplo 3–1 es significativamente mayor en comparación con la exposición de las formulaciones líquidas del Ejemplo 1–1. AUC aumenta por un factor de aproximadamente 5,8, y c_{max} aumenta por un factor de aproximadamente 6,8 para la dispersión sólida amorfa (ASD) del Ejemplo 3–1.

El ingrediente activo (I) muestra una biodisponibilidad baja y un perfil de disolución inferior cuando el ingrediente activo (I) se usa en la modificación cristalina I. El ingrediente activo (I) en su modificación cristalina I muestra una biodisponibilidad relativa de solo el 11 % (Ejemplo 1– 1), mientras que la dispersión sólida amorfa que comprende el ingrediente activo (I) en forma amorfa muestra una biodisponibilidad relativa del 65 % (Ejemplo 3–1) cuando se administra en ratas.

Esto demuestra que la absorción y la exposición oral mejoran significativamente mediante la administración del ingrediente activo (I) en forma amorfa disuelta en líquidos (Ejemplo 1–2) o

como dispersión sólida amorfa (ASD) del Ejemplo 3–1 que contiene el ingrediente activo (I) en forma de una dispersión sólida amorfa, en comparación con la formulación líquida del Ejemplo 1–1, de modo de imitar un comprimido IR estándar del Ejemplo 2–1 que contiene el ingrediente activo (I) en la modificación cristalina I. La dispersión sólida amorfa (ASD) proporciona un ingrediente activo amorfo (I) estabilizado, que no muestra el riesgo de cristalización en comparación con el comprimido IR estándar (Ejemplo 2–1, ejemplo de comparación).

7.2 Comparación de comprimidos IR estándares con solución de PEG (en humanos).

Los Ejemplos de comparación 2–1, 2–2 y 2–3 se fabrican usando granulación en lecho fluidizado. En los Ejemplos de comparación 2–2 y 2–3, el ingrediente activo (I) en forma amorfa se usa para fabricar comprimidos con dosis de 50 mg (Ejemplo 2–2) y 5 mg (Ejemplo 2–3). El comprimido que contenía 5 mg de ingrediente activo (I) se probó como una dosis de 25 mg (5 comprimidos de 5 mg de ingrediente activo (I) cada uno) frente a la solución de PEG del Ejemplo 1–2 en seres humanos. Los resultados se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6: Comparación de la exposición del ingrediente activo (I) en humanos para los Ejemplos 1–2 y 2–3.

Tratamiento	**AUC/D** (h/L)	**C_{max}/D** (1/L)
Comprimido IR 5 x 5 mg del Ejemplo 2–3	0,237	0,0128
25 mg solución PEG del Ejemplo 1–2	0,265	0,0149
Relación / rel. BA	89,5 %	86,0 %

Resultado: El Ejemplo de comparación 2–3 mostró una rel. BA de 89,5 % para AUC/D y 86,0 % para Cmax/D, en comparación con la solución de PEG del Ejemplo 1–2.

Si se usan los mismos excipientes y concentraciones de excipientes, pero el ingrediente activo (I) se usa en forma de modificación cristalina I (Ejemplo de comparación 2–1) en comparación con la forma amorfa en los Ejemplos de comparación 2–2 y 2–3, la tasa de disolución disminuye drásticamente. Los resultados se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7: Comparación de los perfiles de disolución para los Ejemplos 2–1, 2–2 y 2–3.

Puntos de tiempo [min]	**5**	**10**	**15**	**30**	**45**	**60**
Ejemplo 2–3 [%]	—	—	98,2	98,6	98,8	98,7
Ejemplo 2–2 [%]	—	—	101,5	100,2	99,5	98,8
Ejemplo 2–1 [%]	20,4	32,5	37,8	43,0	47,1	49,7

Resultado: Los resultados de disolución del Ejemplo de comparación 2–1 son claramente más bajos que los de los Ejemplos de comparación 2–2 y 2–3, lo que implica una biodisponibilidad reducida (ver Figura 1).

Los Ejemplos de comparación 2–2 y 2–3 contienen el ingrediente activo (I) en forma amorfa sin ningún agente estabilizador (por ejemplo, polímeros), lo que tiene riesgo de cristalización. Si se produce la cristalización, la biodisponibilidad disminuirá.

7.3 Comparación de dispersiones sólidas amorfas (ASD) con formulaciones líquidas (en un modelo animal).

La dispersión sólida amorfa (ASD) de los Ejemplos 3–1 a 3–5 se fabrica mediante granulación en lecho fluidizado. El polímero usado sirve como estabilizador para evitar la cristalización. El ingrediente activo (I) en la modificación cristalina usado en el Ejemplo 3–3 se transfiere al estado amorfo usando este proceso de fabricación. Es posible usar una mezcla de relleno y promotor de la desintegración como portador (Ejemplo 3–1), o solo promotor de la desintegración (Ejemplos 3–2 a 3–5). El solvente puede ser o bien etanol (Ejemplo 3–1 y Ejemplo 3–2), o mezclas de etanol y acetona (Ejemplos 3–3 a 3–5).

La exposición del ingrediente activo (I) de la dispersión sólida amorfa (ASD) (Ejemplo 3 1) en comparación con las formulaciones líquidas (Ejemplos 1–1 y 1–2) se muestra en la Tabla 5.

7.4 Comparación de formas de dosificación farmacéuticas de dispersiones sólidas amorfas (ASD) con comprimidos IR estándares (en humanos).

Los ejemplos 4–1 a 4–14 describen formas de dosificación farmacéuticas (comprimidos) que comprenden una dispersión sólida amorfa (ASD) usando granulados fabricados en los Ejemplos 3–1 a 3–5. Para los Ejemplos 4–1 a 4–3, el granulado del Ejemplo 3–1 se formula como comprimidos con cantidades variables de ingrediente activo (I) y cantidades variables de excipientes adicionales.

Tabla 8: Comparación de los perfiles de disolución de los Ejemplos 4–1 a 4–3 y 4–14 con el Ejemplo de comparación 2–2.

Puntos de tiempo [min]	**0**	**15**	**30**	**45**	**60**
Ejemplo 4–1 [%]	—	89,6	98,5	99,4	99,1
Ejemplo 4–2 [%]	—	96,0	98,2	96,7	96,7
Ejemplo 4–3 [%]	—	91,0	99,3	99,0	98,4
Ejemplo 4–14 [%]	—	73	99	99	99
Ejemplo 2–2 [%]	—	101,5	100,2	99,5	98,8

Resultado: Para todos los ejemplos (Ejemplos 4–1 a 4–3 y 4–14), los perfiles de disolución son comparables con el perfil de disolución del Ejemplo de comparación 2–2.

El Ejemplo 4–3 describe las formas de dosificación farmacéuticas (comprimidos) que comprenden una dispersión sólida amorfa (ASD) usando granulados fabricados en los Ejemplos 3–1. El comprimido que contenía 25 mg de ingrediente activo (I) se probó como una dosis de 25 mg frente a un comprimido con una dosis de 50 mg del Ejemplo 2–2 en seres humanos. Los resultados se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9: Comparación de la exposición del ingrediente activo (I) en humanos para los Ejemplos 4–3 y 2–2.

Tratamiento	**AUC/D** (h/L)	**C_{max}/D** (1/L)
25 mg ASD comprimido del Ejemplo 4–3	0,253	0,0134
50 mg comprimido IR del Ejemplo 2–2	0,268	0,0141
Relación / rel. BA	94,3 %	95,5 %

El Ejemplo 4–14 describe las formas de dosificación farmacéuticas (comprimidos) que comprenden una dispersión sólida amorfa (ASD) usando granulados fabricados en los Ejemplos 3–5. El comprimido que contenía 50 mg de ingrediente activo (I) se probó como una dosis de 50 mg frente a una dosis de 25 mg del Ejemplo 4–3 en seres humanos. Los resultados se presentan en la Tabla 9a.

Tabla 9a: Comparación de la exposición del ingrediente activo (I) en humanos para los Ejemplos 4–3 y 4–14.

Tratamiento	**AUC/D** (h/L)	**C_{max}/D** (1/L)
25 mg ASD comprimido del Ejemplo 4–3	0,268	0,0141
50 mg ASD comprimido del Ejemplo 4–14	0,254	0,0126
Relación / rel. BA	94,9 %	88,8 %

Resultado: Los comprimidos (Ejemplo 4–3) fabricados utilizando la dispersión sólida amorfa (ASD) del Ejemplo 3–1 mostraron una alta biodisponibilidad relativa en humanos (rel. BA de 94,3 % para AUC/D y 95,5 % para Cmax/D) en comparación con el comprimido IR del Ejemplo 2–2. Además, los comprimidos (Ejemplo 4–14) fabricados usando la dispersión sólida amorfa (ASD) del Ejemplo 3–5 mostraron una alta biodisponibilidad relativa en humanos (rel. BA de 94,9 % para AUC/D, y 88,8 %, para Cmax/D) en comparación con los comprimidos del Ejemplo 4–3. Se puede

concluir que la técnica de fabricación de granulación en lecho fluidizado conduce a una alta biodisponibilidad, ya que transfiere el ingrediente activo (I) a una forma amorfa independientemente de la modificación inicial del ingrediente activo (I) (forma amorfa o modificación cristalina I) utilizada para el proceso, y al mismo tiempo estabiliza el ingrediente activo (I) en forma amorfa para evitar la cristalización.

El hecho de que mediante el uso de una granulación en lecho fluidizado y excipientes de acuerdo con la presente invención se nivela la influencia importante de la modificación del ingrediente activo (I) (forma amorfa o modificación cristalina I) sobre la biodisponibilidad en humanos, ya que la forma polimórfica inicial usada para la fabricación de la ASD se transferirá durante el proceso de fabricación a una forma amorfa estabilizada poliméricamente, es demostrado en los Ejemplos 4–4 a 4–6. En estos Ejemplos 4–4 a 4–6, la dispersión sólida amorfa (ASD) del Ejemplo 3–3 se usa para fabricar comprimidos que comprenden diferentes cantidades de relleno en el comprimido. Se podría concluir que la cantidad de relleno no es decisiva para una disolución rápida del ingrediente activo (I), y todos los Ejemplos 4–4 a 4–6 logran comprimidos con las características de disolución deseadas. Incluso la reducción del relleno a cero en el Ejemplo 4–7 (usando la dispersión sólida amorfa (ASD) del Ejemplo 3–2) fue posible para una formulación de comprimido que tenía una dosis de 50 mg con las características de disolución deseadas. En el Ejemplo 4–8 se usó la dispersión sólida amorfa (ASD) del Ejemplo 3–4 para probar que la eliminación del relleno en la mezcla posterior también es posible para fabricar un comprimido de 20 mg con las características de disolución deseadas. Para los Ejemplos 4–9 a 4–14, el granulado del Ejemplo 3–5 se ha utilizado para fabricar comprimidos que comprenden diferentes niveles/cantidades de promotor de desintegración. Se pudo demostrar que era posible usar un amplio rango hasta cero de promotor de desintegración en el paso posterior a la mezcla, mientras se lograban al mismo tiempo las propiedades de disolución más deseadas del ingrediente activo (I) desde el comprimido. Para los Ejemplos 4–11 a 4–14 se pudo demostrar que también era posible lograr las propiedades de disolución deseadas del ingrediente activo (I) del comprimido, sin el uso de laurilsulfato de sodio como tensioactivo. La comparación de la tasa de disolución de los comprimidos de ingrediente activo (I) de los Ejemplos 4–1 a 4–14 se menciona en la Tabla 3.

Comparación de diversos polímeros como base de dispersión sólida:

Para los Ejemplos 4–15 y 4–17, se han utilizado Kollidon VA64 y, por ejemplo, 4–16 HPMCAS MG como base de dispersión sólida. Sorprendentemente, los valores de disolución resultantes siguen siendo muy bajos (para el Ejemplo 4–15: 11 %; para el Ejemplo 4–16: 65 %; para el Ejemplo 4–17: 13 %), y no cumplen con los criterios de liberación de ingrediente activo (I) de por lo menos el 85 % después de 30 minutos. Además, especialmente los comprimidos de Kollidon VA 64 mostraron tiempos de desintegración prolongados de más de 30 minutos. Se puede concluir que

ni HPMCAS MG ni Kollidon VA64 son adecuados para lograr los criterios de disolución deseados de la liberación de ingrediente activo (I) de por lo menos el 85 % después de 30 minutos. Esto muestra claramente la superioridad de la PVP seleccionada como base de solución sólida.

En el Ejemplo 4–18, el granulado del Ejemplo 3–9 se usó para fabricar comprimidos que contenían una relación de ingrediente activo (I) a base de dispersión sólida de 1 a 3. El Ejemplo 4–18 cumple con los criterios de disolución de una liberación de ingrediente activo (I) de por lo menos 85 % después de 30 minutos, pero revela un tiempo de desintegración prolongado de casi 1,5 veces y una carga de fármaco reducida en comparación con el Ejemplo 4–14.

7.5 Extrusión por fusión en caliente para fabricar formas de dosificación farmacéuticas que contienen el ingrediente activo (I) – Influencia sobre la pureza enantiomérica.

El proceso de extrusión por fusión en caliente generó altas cantidades del enantiómero incorrecto, que se sabe, es inactivo en humanos, independientemente de la base de dispersión sólida usada, el tensioactivo o la modificación del ingrediente activo (I) (forma amorfa o modificación cristalina I). Los resultados se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10: Influencia de la extrusión por fusión en caliente y la granulación en lecho fluidizado sobre la pureza enantiomérica del ingrediente activo (I).

Granulado de acuerdo con Ejemplo	Cantidad de enantiómero incorrecto en ingrediente activo (I) inicial	Cantidad de enantiómero incorrecto en el granulado
5–1	< 0,2 %	4,5 %
5–2	< 0,2 %	3,6 %
5–3	< 0,2 %	5,8 %
5–4	1,2 %	8,8 %
5–5	1,2 %	8,5 %
5–6	1,2 %	5,9 %
3–1	< 0,2 %	< 0,2 %
3–4	< 0,2 %	< 0,2 %
3–5	< 0,2 %	< 0,2 %

Resultado: Para el proceso de extrusión de fusión en caliente (Ejemplos 5–1 a 5–6 de la Tabla 10), la generación del enantiómero incorrecto, que es ineficaz *in vivo*, aumenta/se amplía claramente en comparación con la pureza enantiomérica inicial del ingrediente activo (I). Por lo tanto, la extrusión por fusión en caliente no se considera un proceso apropiado. En contraste con el proceso de extrusión por fusión en caliente, un proceso de granulación en lecho fluidizado no conduce a una

mayor formación del enantiómero incorrecto del ingrediente activo (I) (Ejemplos 3–1, 3–4 y 3–5 de la Tabla 10).

Esto demuestra que el ingrediente activo (I) debe estar presente en forma amorfa, que debe evitarse la cristalización del ingrediente activo (I), y debe salvaguardarse la pureza enantiomérica durante la fabricación y el almacenamiento de los comprimidos (forma de dosificación farmacéutica) que comprenden el ingrediente activo. (I).

Estos datos respaldan que una dispersión sólida amorfa (ASD) que comprende el ingrediente activo amorfo (I) estabilizado con polivinilpirrolidona (PVP) y croscarmelosa sódica y fabricada mediante granulación en lecho fluidizado muestra un comportamiento de disolución superior caracterizado por una liberación del ingrediente activo (I) de por lo menos el 85 % después de 30 minutos. Además, se salvaguarda la pureza enantiomérica, la dispersión sólida amorfa que comprende el ingrediente activo (I) muestra estabilidad (a largo plazo) en almacenamiento abierto a 40°C y 75 % de humedad relativa (condiciones duras), y la biodisponibilidad es buena, incluso para comprimidos (forma de dosificación farmacéutica) que se han almacenado en estas condiciones duras. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

8. Método de desintegración.

De acuerdo con la Farmacopea Europea, 10ª Edición, última revisión de la monografía 01/2020, la forma de dosificación sólida oral se evalúa en un aparato de canasta rígida. Las seis muestras de prueba se colocan individualmente en un tubo de la canasta, y se agrega un disco. El aparato funciona usando agua como medio a 37 +/– 2°C. Los resultados se muestran en la Tabla 1 y la Tabla 3.

9. Método de PXRD.

Los datos de difracción de rayos X en polvo (PXRD) se registraron en un difractómetro STOE STADI P utilizando radiación monocromática Cu–K alfa 1, un detector sensible a la posición, en configuraciones de generador de 40 kV y 40 mA. Las muestras se recolectaron en modo de transición y se prepararon como una capa delgada entre dos láminas. El rango de barrido estuvo entre 10° y 26° 2 theta, con un paso de 0,1° a 60 segundos/paso.

10. Solubilidad.

Se determinó la solubilidad del ingrediente activo (I) en forma cristalina en diferentes solventes. Los resultados se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11: Solubilidad del ingrediente activo (I) en forma cristalina en diferentes solventes.

Cantidad de etanol [%]	Cantidad de acetona [%]	Solubilidad* [µg/mL]
100	0	35000
50	50	180000
0	100	80000

* la solubilidad puede variar ligeramente entre diferentes lotes.

11. Explicación de las figuras.

Figura 1: Comparación del perfil de disolución para los Ejemplos 2–1, 2–2 y 2–3 que revela la influencia del uso del ingrediente activo (I) en la modificación cristalina I.

Reivindicaciones.

1. Forma de dosificación farmacéutica sólida para la administración oral que comprende una dispersión sólida amorfa (ASD) que contiene (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencena–heptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) en una matriz farmacéuticamente aceptable.

2. Formas de dosificación farmacéuticas sólidas para la administración oral de acuerdo con la reivindicación 1, que comprenden

   a) una dispersión sólida amorfa (ASD), que contiene (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) en una matriz farmacéuticamente aceptable,

   b) por lo menos un lubricante,

   c) por lo menos un promotor de la desintegración,

   d) en forma opcional, uno o más rellenos, y

   e) en forma opcional, uno o más tensioactivos.

3. Forma de dosificación farmacéutica sólida para la administración oral de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque por lo menos el 85 % del ingrediente activo (I) se libera en el medio de liberación después de 30 minutos, de acuerdo con el método de liberación de la Farmacopea Europea usando un aparato 2 (paleta).

4. Forma de dosificación farmacéutica sólida para la administración oral de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la forma de dosificación es un comprimido.

5. Forma de dosificación farmacéutica sólida para la administración oral de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque la matriz farmacéuticamente aceptable consiste en la combinación de la base de dispersión sólida y el portador.

6. Forma de dosificación farmacéutica sólida para la administración oral de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada porque la base de dispersión sólida es el polímero polivinilpirrolidona (PVP).

7. Dispersión sólida amorfa (ASD) que comprende (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) en una matriz farmacéuticamente aceptable.

8. Dispersión sólida amorfa (ASD) de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) en una matriz farmacéuticamente aceptable y en forma opcional, edulcorantes, agentes saborizantes y colorantes.

9. Dispersión sólida amorfa (ASD) de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, caracterizada porque (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) está presente en forma amorfa.

10. Dispersión sólida amorfa (ASD) de acuerdo con las reivindicaciones 7 a 9, caracterizada porque la matriz farmacéuticamente aceptable consiste en la combinación de la base de dispersión sólida y el portador.

11. Dispersión sólida amorfa (ASD) de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada porque la base de dispersión sólida es el polímero polivinilpirrolidona (PVP).

12. Dispersión sólida amorfa (ASD) de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada porque el portador se selecciona de los grupos de rellenos, lubricantes, promotores de la desintegración, tensioactivos, edulcorantes, agentes saborizantes y/o colorantes, o una de sus combinaciones.

13. Proceso para la preparación de una dispersión sólida amorfa (ASD) que contiene (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)), caracterizado porque la dispersión sólida amorfa (ASD) se prepara mediante la granulación en húmedo.

14. Proceso de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque la dispersión sólida amorfa (ASD) se prepara mediante la granulación en lecho fluidizado, donde el ingrediente activo (I) se disuelve en el fluido de granulación, que contiene una mezcla de 50 % de etanol y 50 % de acetona, y se introduce en el granulador de lecho fluidizado.

15. Dispersión sólida amorfa (ASD) que contiene (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencenaheptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)) que se puede producir por el método de acuerdo con la reivindicación 13 o 14.

RESUMEN

La presente invención se refiere a dispersiones sólidas amorfas (ASD) y formas de dosificación farmacéuticas sólidas para la administración oral que comprenden (4*S*)–2^4–cloro–4–etil–7^3–fluoro–3^5–metoxi–3^2,5–dioxo–1^4–(trifluorometil)–3^2*H*–6–aza–3(4,1)–piridina–1(1)–[1,2,3]triazola–2(1,2),7(1)–dibencena–heptafano–7^4–carboxamida (ingrediente activo (I)), caracterizadas porque el ingrediente activo (I) es liberado inmediatamente desde las dispersiones sólidas amorfas (ASD) y las formas de dosificación farmacéuticas sólidas para la administración oral, y además métodos para su preparación, su uso como medicamentos, y además su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en particular, trastornos cardiovasculares, preferentemente trastornos trombóticos o tromboembólicos, y edemas, y además, trastornos oftálmicos.