

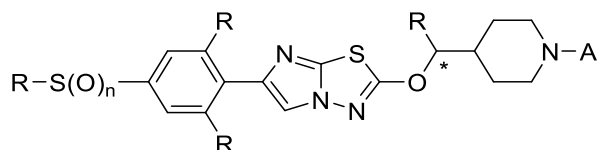
## FORMULACIONES FARMACÉUTICAS DE AGONISTAS DE GPR119 Y USOS DE ESTAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente india n.º 202311054015, presentada el 11 de agosto de 2023, cuyo contenido se incorpora en la presente en su totalidad mediante esta referencia.

5

### CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas orales que comprenden un compuesto con la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de este



Fórmula I,

10 donde R, A y n son como se describe en la presente. La presente invención también se refiere a procedimientos para su preparación y su utilización en el tratamiento de trastornos tales como trastornos cardiovasculares y metabólicos, incluida la diabetes.

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Aproximadamente 415 millones de personas viven con diabetes en todo el mundo y se estima que 193 millones de personas tienen diabetes no diagnosticada. La diabetes tipo 2 representa  
15 más del 90% de los pacientes con diabetes y conduce a complicaciones microvasculares y macrovasculares que causan un profundo malestar psicológico y físico tanto a los pacientes como a sus cuidadores y suponen una enorme carga para los sistemas de atención de la salud. La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglucemia crónica debido a una deficiencia en la secreción y/o función de la insulina (es  
20 decir, resistencia a la insulina). Se conoce que la diabetes mellitus tipo 2 está asociada con una menor esperanza de vida y una mayor morbilidad. Aunque la enfermedad cardiovascular es la causa más común de mortalidad y morbilidad, la diabetes mellitus tipo 2 también se asocia con un mayor riesgo de otras enfermedades, incluido el cáncer, la enfermedad hepática crónica, incluida la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), como el hígado graso  
25 no alcohólico (NAFL), la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), las dislipidemias y los trastornos relacionados, el deterioro cognitivo y la artritis acelerada, además de las

complicaciones microvasculares y macrovasculares.

Después de una larga duración de la enfermedad, la terapia oral fracasará eventualmente en la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 y se volverán dependientes de la insulina, con necesidad de inyecciones diarias y múltiples mediciones diarias de glucosa. Los fármacos antidiabéticos orales utilizados convencionalmente en terapia (como por ejemplo, terapia de primera o segunda línea y/o mono o terapia combinada (inicial o adicional)) incluyen, por ejemplo, metformina, sulfonilureas, tiazolidinonas, glinidas e inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa.

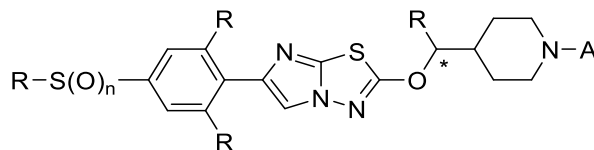
La alta incidencia de fracaso terapéutico es un factor importante que contribuye a la alta tasa de complicaciones asociadas a la hiperglucemia a largo plazo o daños crónicos (incluidas complicaciones micro y macrovasculares como, por ejemplo, nefropatía diabética, retinopatía o neuropatía, o complicaciones cardiovasculares) en pacientes con diabetes tipo 2.

La patente estadounidense n.º 10,208,030 describe agonistas de GPR119 y procesos para su preparación.

Todavía existe la necesidad de proporcionar nuevas formulaciones farmacéuticas orales que puedan utilizarse para tratar trastornos como la diabetes. La presente invención trata esta necesidad.

### **COMPENDIO DE LA INVENCION**

En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto con la Fórmula I



Fórmula I;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde

cada R se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido o no sustituido y alcoxi  $C_{1-4}$  sustituido o no sustituido;

la variable A se selecciona de hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, (alquil  $C_{1-4}$ )fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros

sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, heterociclilo sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, y alcoxycarbonilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido; donde los sustituyentes se seleccionan de halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido y alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido;

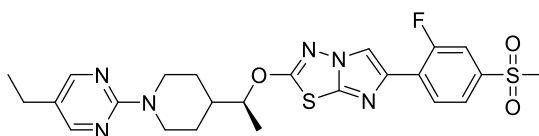
n es 0, 1, 2 o 3; y

\* indica un estereocentro;

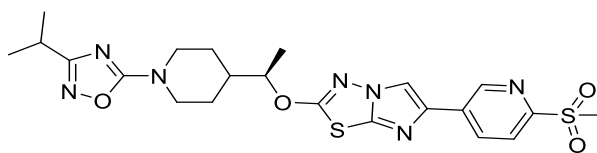
y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables,

donde opcionalmente el compuesto con la Fórmula I tiene un tamaño de partícula D<sub>90</sub> de menos de alrededor de 200 µm.

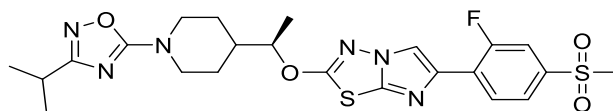
En una modalidad de cualquiera de las composiciones descritas en la presente, el compuesto con la Fórmula I es un compuesto con la Fórmula IA, IB, IC, ID o IE:



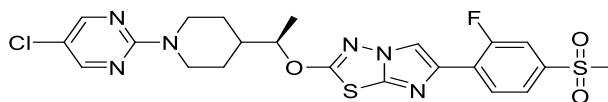
Fórmula IA;



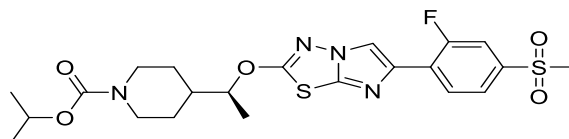
Fórmula IB;



Fórmula IC;

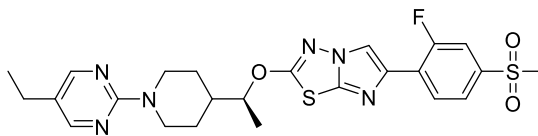


Fórmula ID;



Fórmula IE.

- 5 En una modalidad de cualquiera de las composiciones descritas en la presente, el compuesto con la Fórmula I es un compuesto con la Fórmula IA (2-((S)-1-(1-(5-etilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)etoxi)-6-(2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol):



Fórmula IA.

- 10 En una modalidad de cualquiera de las composiciones descritas en la presente, la composición incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto con la Fórmula I.

En una modalidad de cualquiera de las composiciones descritas en la presente, el o los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan de un diluyente, un desintegrante, un aglutinante, un lubricante, un deslizante, un modificador de pH, un tensioactivo, un solubilizante, un antioxidante o cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.

- 15

En una modalidad de cualquiera de las composiciones descritas en la presente, el compuesto con la Fórmula I tal como un compuesto con la Fórmula IA, IB, IC, ID o IE, tiene un tamaño de partícula  $D_{90}$  de menos de alrededor de 200  $\mu\text{m}$ .

- 20 En una modalidad de cualquiera de las composiciones descritas en la presente, el compuesto con la Fórmula I tal como un compuesto con la Fórmula IA, IB, IC, ID o IE, tiene un tamaño de partícula  $D_{90}$  de entre alrededor de 60  $\mu\text{m}$  y alrededor de 100  $\mu\text{m}$ .

En una modalidad de cualquiera de las composiciones descritas en la presente, el compuesto con la Fórmula I tal como un compuesto con la Fórmula IA, IB, IC, ID o IE, tiene un tamaño de partícula  $D_{90}$  de entre alrededor de 0,1  $\mu\text{m}$  y alrededor de 200  $\mu\text{m}$ .

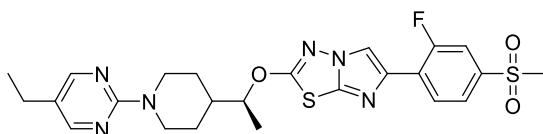
5 En una modalidad de cualquiera de las composiciones descritas en la presente, el compuesto con la Fórmula I tal como un compuesto con la Fórmula IA, IB, IC, ID o IE, tiene un tamaño de partícula  $D_{90}$  de entre alrededor de 2,0  $\mu\text{m}$  y alrededor de 150  $\mu\text{m}$ .

En una modalidad de cualquiera de las composiciones descritas en la presente, el compuesto con la Fórmula I, tal como un compuesto con la Fórmula IA, IB, IC, ID o IE, representa menos de alrededor de 75% p/p del peso total de la composición, tal como menos de alrededor de  
10 60% p/p o menos de alrededor de 50% p/p del peso total de la composición.

En una modalidad de cualquiera de las composiciones descritas en la presente, el compuesto con la Fórmula I tal como un compuesto con la Fórmula IA, IB, IC, ID o IE, tiene un tamaño de partícula  $D_{90}$  de menos de alrededor de 200  $\mu\text{m}$  y el compuesto representa alrededor de 75% p/p o menos del peso total de la composición.

15 En una modalidad de cualquiera de las composiciones descritas en la presente, la composición es un sólido, tal como un comprimido o cápsula. En una modalidad, al menos el 90% del compuesto con la Fórmula I en la composición se libera en 30 minutos cuando se prueba de acuerdo con USP II (método de paletas) a 100 rpm y  $37,0 \pm 0,5$  °C en 900 ml de (i) fluido gástrico simulado (sin pepsina) a pH 1,2, (ii) solución acuosa de HCl 0,01 N que contiene lauril sulfato de sodio al 1%, (iii) solución acuosa de HCl 0,1 N que contiene lauril sulfato de sodio  
20 al 1%, (iv) solución acuosa de acetato a pH 4,5 y lauril sulfato de sodio al 1%, o (v) solución acuosa de fosfato a pH 6,8 y lauril sulfato de sodio al 1%.

En una modalidad de cualquiera de las composiciones descritas en la presente, la composición es un comprimido que comprende un compuesto con la Fórmula IA o una sal farmacéuticamente aceptable de este.  
25



Fórmula IA

disperso en

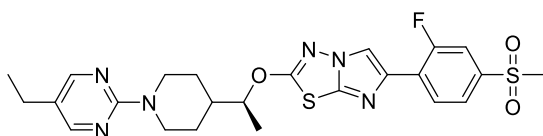
(a) un tensioactivo no iónico, dispersable en agua (tal como una mezcla de glicéridos de lauroil polioxil-32 y PEG 6000);

(b) dióxido de silicio coloidal;

5 (c) crospovidona; y

(d) (i) D-manitol, (ii) xilitol, (iii) celulosa microcristalina, (iv) crospovidona y (v) fosfato de calcio dibásico o aluminometasilicato de magnesio secados por aspersión, donde el compuesto con la Fórmula IA tiene un tamaño de partícula  $D_{90}$  de menos de alrededor de 200  $\mu\text{m}$ .

10 En una modalidad de cualquiera de las composiciones descritas en la presente, la composición es un comprimido que comprende un compuesto con la Fórmula IA o una sal farmacéuticamente aceptable de este.



Fórmula IA

15 disperso en

(a) un tensioactivo no iónico, dispersable en agua (tal como una mezcla de glicéridos de lauroil polioxil-32 y PEG 6000);

(b) dióxido de silicio coloidal;

(c) crospovidona; y

20 (d) (i) D-manitol, (ii) xilitol, (iii) celulosa microcristalina, (iv) crospovidona y (v) fosfato de calcio dibásico secados por aspersión, donde el compuesto con la Fórmula IA tiene un tamaño de partícula  $D_{90}$  de menos de alrededor de 200  $\mu\text{m}$ .

En una modalidad de cualquiera de las composiciones descritas en la presente, la composición

es una solución o suspensión. La solución o suspensión puede incluir una ciclodextrina, tal como 2-hidroxipropil beta-ciclodextrina, además de un compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto con la Fórmula IA) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad, la solución incluye una cantidad suficiente de la ciclodextrina, tal como 2-hidroxipropil beta-ciclodextrina, para solubilizar el compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto con la Fórmula IA) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad, la relación del compuesto con la Fórmula IA con respecto a 2-hidroxipropil beta-ciclodextrina en la solución o suspensión es de alrededor de 1:1 a alrededor de 1:20, tal como de alrededor de 1:5 a alrededor de 1:10.

- 10 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de una composición farmacéutica oral que comprende un compuesto con la Fórmula I, tal como un compuesto con la Fórmula IA, IB, IC, ID o IE, donde el proceso comprende granulación húmeda, compresión directa, granulación seca, dispersión sólida, granulación por fusión o extrusión. En una modalidad, la composición farmacéutica incluye una cantidad
- 15 terapéuticamente eficaz del compuesto con la Fórmula I.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de una composición farmacéutica oral que comprende un compuesto con la Fórmula I, tal como un compuesto con la Fórmula IA, IB, IC, ID o IE, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende:

- 20 (a) preparar una mezcla o gránulos de un compuesto con la Fórmula I, tal como un compuesto con la Fórmula IA, IB, IC, ID o IE, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;
- (b) comprimir el producto de la etapa (a) para formar comprimidos o llenar el producto de la etapa (a) en cápsulas.

- En otro aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de una
- 25 composición farmacéutica oral que comprende un compuesto con la Fórmula I, tal como un compuesto con la Fórmula IA, IB, IC, ID o IE, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, donde el proceso comprende:

- (a) preparar una solución o suspensión que comprende un compuesto con la Fórmula I, tal como un compuesto con la Fórmula IA, IB, IC, ID o IE, un solvente y opcionalmente uno o más
- 30 excipientes farmacéuticamente aceptables;

(b) añadir la solución o suspensión de la etapa (a) a uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para obtener gránulos, o recubrir núcleos inertes con la solución o suspensión de la etapa (a) para obtener núcleos recubiertos con fármaco;

(c) opcionalmente, mezclar los gránulos o núcleos recubiertos con fármaco de la etapa (b) con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; y

(d) comprimir los gránulos o núcleos recubiertos con el fármaco de la etapa (b) o la mezcla de la etapa (c) para formar comprimidos o llenar los gránulos o núcleos recubiertos con el fármaco de la etapa (b) o la mezcla de la etapa (c) en cápsulas.

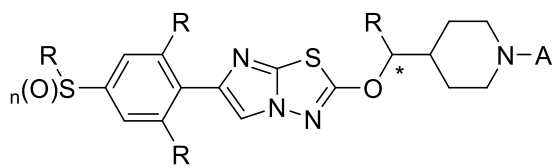
En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar la diabetes o la obesidad que comprende administrarle por vía oral una composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en la presente a un paciente que la necesite.

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

Tal como se usan en la presente, las formas en singular "un" "una" y "el/la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique lo contrario. Así, por ejemplo, una referencia a “un método” o “un proceso” incluye uno o más métodos, uno o más procesos y/o etapas del tipo descrito en la presente y/o que resultarán evidentes para aquellas personas expertas en la materia al leer la presente descripción.

Tal como se utiliza en la presente, las expresiones “compuesto con la Fórmula I”, incluido “compuesto con la Fórmula IA-IE”, “compuesto con la Fórmula IA, IB, IC, ID y IE” e “ingrediente activo” se refieren a un compuesto como se describe en la presente, así como a sus sales, ésteres, amidas, profármacos, metabolitos, enantiómeros, polimorfos y análogos farmacéuticamente aceptables o terapéuticamente activos que inducen un efecto farmacológico o fisiológico deseado. Términos como “activo”, “agente activo”, “agente terapéutico”, “ingrediente terapéutico”, “sustancia terapéutica” y “sustancia activa” pueden usarse como sinónimos de “ingrediente activo” y/o “compuesto con la Fórmula I”, incluido “compuesto con la Fórmula IA-IE”, “compuesto con la Fórmula IA, IB, IC, ID y IE”.

Como se utiliza en la presente, el término “compuesto con la Fórmula I” se refiere a compuestos con la fórmula



donde

cada R se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido y alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido;

- 5 A se selecciona de H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, (alquil C<sub>1-4</sub>)fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, heterociclilo sustituido o no sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, y alcóxicarbonilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido;
- 10 donde los sustituyentes se seleccionan de halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido y alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido o no sustituido,

n = 0, 1, 2, 3; y

\* indica un estereocentro.

- 15 Los sustituyentes en los grupos "sustituidos" antemencionados no se pueden sustituir adicionalmente. Por ejemplo, cuando el sustituyente en "alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido" es "alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido", el sustituyente en "alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido" no puede ser "alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido".

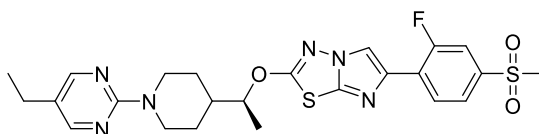
- 20 Como se utiliza en la presente, el término "alquilo C<sub>1-4</sub>", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a cuatro átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo.

- 25 El término "alcoxi C<sub>1-4</sub>", a menos que se especifique lo contrario, indica un grupo alquilo como se definió anteriormente unido mediante un enlace de oxígeno al resto de la molécula. El término "alcoxi sustituido" se refiere a un grupo alcoxi donde el constituyente alquilo está sustituido (es decir, —O-(alquilo sustituido), donde el término "alquilo sustituido" es igual que

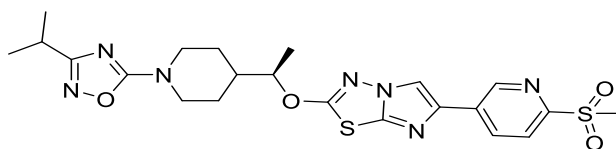
el definido anteriormente para “alquilo”. Los términos “alcoxi” se refiere a un -O-alquilo, que incluye de 1 a 4 átomos de carbono de una configuración lineal o ramificada y combinaciones de estos unidos a la estructura principal a través de un oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y butoxi. El término “alcoxi” también incluye grupos en los que el grupo alquilo es cíclico, tal como, por ejemplo, ciclopropoxi y ciclobutoxi.

Como se utiliza en la presente, el término “arilo”, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a radicales aromáticos que tienen en el intervalo de 6 a 20 átomos de carbono tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo.

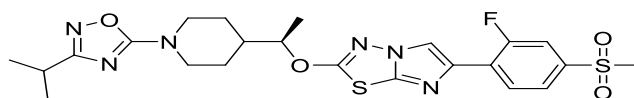
En determinadas modalidades de cualquiera de las formulaciones descritas en la presente, el compuesto con la Fórmula I se selecciona de las Fórmulas IA, IB, IC, ID y IE:



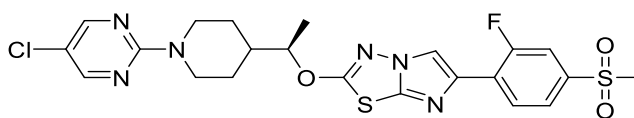
Fórmula IA;



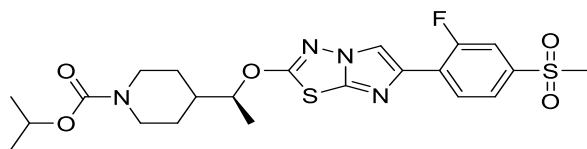
Fórmula IB;



Fórmula IC;



Fórmula ID;



Fórmula IE.

En una modalidad de cualquiera de las formulaciones descritas en la presente, el compuesto con la Fórmula I es un compuesto con la Fórmula IA.

- 5 Tal como se utiliza en la presente, el término “alrededor de” en referencia a un valor numérico significa que las variaciones del 10% por encima o por debajo del valor numérico están dentro del intervalo atribuido al valor especificado.

- Tal como se utiliza en la presente, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto con la Fórmula I, tal como un compuesto seleccionado de los  
 10 compuestos con la Fórmula IA, IB, IC, ID y IE, que es suficiente para provocar una respuesta biológica deseada cuando se le administra a un paciente. Se apreciará que la cantidad terapéuticamente efectiva precisa dependerá de la edad y la condición del paciente, la naturaleza de la afección a tratar y quedará a criterio final del médico tratante.

- Tal como se utiliza en la presente, los términos "formulación", "composición", "formulación  
 15 oral", "composición oral", "forma de dosificación", "formulación farmacéutica" y "composición farmacéutica" pueden utilizarse indistintamente e incluyen, de modo no taxativo, formas de dosificación sólidas y líquidas, por ejemplo, comprimidos, como comprimidos monocapa, comprimidos bicapa, comprimidos tricapa, comprimidos multicapa, comprimidos oblongos, minicomprimidos, cápsulas, comprimidos en comprimidos, comprimidos en una cápsula,  
 20 gránulos en una cápsula, pellets, pellets en una cápsula, polvos, gránulos, dispersiones sólidas, núcleos inertes recubiertos de fármaco, perlas, esferoides, suspensiones, soluciones y cualquier otra forma de dosificación adecuada para administración oral. Las formulaciones descritas en la presente incluyen formulaciones de liberación inmediata, liberación rápida, de desintegración oral, liberación prolongada, liberación modificada, liberación retardada,  
 25 liberación pulsada y similares. Las formulaciones pueden además combinarse en un portador farmacológico o en un sistema de administración de fármacos, por ejemplo, para mejorar la estabilidad y/o la solubilidad o mejorar aún más la biodisponibilidad. Las formulaciones pueden ser una dispersión sólida o una formulación liofilizada o secada por aspersion.

Como se usa en la presente, en determinadas modalidades, el término "estable", como en una "formulación farmacéutica estable", se refiere a una formulación farmacéutica que comprende un compuesto con la Fórmula I de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en la presente en la que la cantidad de impurezas permanece por debajo del límite de ingesta  
5 aceptable de la FDA después de la exposición de la formulación farmacéutica a  $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $75\% \pm 5\%$  de HR durante un período de seis meses o  $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $60\% \pm 5\%$  de HR durante un período de al menos 12 meses.

Como se utiliza en la presente, el término "biodisponibilidad" se refiere a la fracción de una dosis administrada de un ingrediente farmacéutico activo (API) y/o restos activos, como un  
10 compuesto con la Fórmula I como se define en cualquier modalidad de la presente, que llega a la circulación sistémica sin cambios o en otra forma activa. Por definición, cuando un API y/o restos activos se administran por vía intravenosa, su biodisponibilidad es del 100%. Sin embargo, cuando se administra por otras vías (como la oral), su biodisponibilidad disminuye (debido a una absorción incompleta y/o metabolismo de primer paso). La biodisponibilidad oral  
15 absoluta se calcula como la exposición relativa del API y/o restos activos en la circulación sistémica después de la administración oral (estimada como el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo) en comparación con la exposición del API después de la administración intravenosa.

Tal como se utiliza en la presente, el término "excipiente" o "excipiente farmacéuticamente  
20 aceptable" significa un componente farmacológicamente inactivo. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para su uso en cualquiera de las formulaciones descritas en la presente incluyen, de modo no taxativo, diluyente/relleno, aglutinante, desintegrante, deslizante, tensioactivo, solubilizante, excipiente de liberación prolongada o retardada, modificador del pH, antioxidante, conservante, lubricante, agente aromatizante,  
25 plastificante, colorante, opacificante, portador y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. Los excipientes que son útiles para preparar una forma de dosificación son generalmente seguros, no tóxicos y aceptables para uso farmacéutico tanto veterinario como humano. La referencia a un excipiente incluye tanto un excipiente como más de un excipiente.

Como se utiliza en la presente, el término "dispersión sólida" se refiere a una dispersión de un  
30 compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado entre los compuestos IA, IB, IC, ID y IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA), donde el compuesto con la

Fórmula I existe en un estado solubilizado, amorfo o una mezcla de estados amorfos y cristalinos en la formulación.

Cualquiera de las formulaciones descritas en la presente es estable y biodisponible por vía oral.

- 5 Los compuestos con la Fórmula I descritos en la presente tienen una solubilidad limitada en agua.

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado de los compuestos IA, IB, IC, ID y IE, en particular un compuesto con la Fórmula  
10 IA) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que son estables y biodisponibles por vía oral.

En modalidades adicionales de cualquiera de las formulaciones descritas en la presente, el compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado entre los compuestos IA, IB, IC, ID y IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA) está presente en la formulación  
15 farmacéutica en una cantidad de entre alrededor de 50 mg y alrededor de 500 mg, tal como entre alrededor de 50 mg y alrededor de 500 mg.

En modalidades adicionales de cualquiera de las formulaciones descritas en la presente, el compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado entre los compuestos IA, IB, IC, ID y IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA) está presente en la formulación  
20 farmacéutica en una cantidad de alrededor de 100 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 400 mg o alrededor de 500 mg.

En modalidades adicionales de cualquiera de las formulaciones descritas en la presente, el compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado entre los compuestos IA, IB, IC, ID y IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA) es amorfo, sustancialmente  
25 cristalino (por ejemplo, más del 90%, o más del 95%, más del 99 % cristalino) o es cristalino.

En modalidades adicionales de cualquiera de las formulaciones descritas en la presente, el compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado entre los compuestos IA, IB, IC, ID y IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA) es amorfo.

En modalidades adicionales de cualquiera de las formulaciones descritas en la presente, el compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado entre los compuestos IA, IB, IC, ID y IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA) es sustancialmente cristalino (por ejemplo, más del 90%, más del 95%, o más del 99 % cristalino) o es cristalino.

- 5 Los diluyentes/rellenos adecuados para su uso en cualquiera de las formulaciones descritas en la presente incluyen, de modo no taxativo, diluyentes orgánicos e inorgánicos, tales como, por ejemplo, celulosas y derivados de celulosa, almidones y almidones modificados, polioles, carbohidratos, fosfatos inorgánicos, carbonatos, silicatos, sulfatos y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.
- 10 En determinadas modalidades, los diluyentes/rellenos se seleccionan de celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, polioles y alcoholes de azúcar seleccionados, de modo no taxativo, de alditoles, manitol, D-manitol, meglumina, xilitol, isomalt, sorbitol, lactitol, pentitol, arabitol, ribitol, galactitol, eritritol, glicerol y similares; carbohidratos seleccionados, de modo no taxativo, de monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, dextrinas, maltodextrina, pululano, arabinosa, dextrosa, dextratos, lactosa, sacarosa, sucralosa, sacarina, fructosa, maltosa, trehalosa, psicosa, tagatosa, sorbosa, derivados de celulosa, celobiosa, almidones, almidones modificados, ésteres de ácidos grasos de sacarosa y similares; diluyentes inorgánicos seleccionados, de modo no taxativo, de fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, carbonato de calcio, caolín, sulfato de calcio y
- 15 similares; cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.
- 20

Los diluyentes pueden incluir excipientes coprocesados como D-manitol y almidón (Pearlitol® Flash), lactosa y celulosa microcristalina (Cellactose®), D-manitol, xilitol, celulosa microcristalina, crospovidona, fosfato de calcio dibásico anhidro (F-MELT® tipo C). F-MELT® está disponible en dos grados, F-MELT® tipo C y F-MELT® tipo M. El tipo C contiene fosfato de calcio dibásico anhidro (Fujicalin®) y el tipo M contiene aluminometasilicato de magnesio (Neusilin®). Cuando está presente, se puede emplear un relleno en una cantidad que oscila de

- 25 alrededor de 1% a alrededor de 80% en peso de la formulación farmacéutica, tal como de alrededor de 1% a alrededor de 60% en peso de la formulación farmacéutica, tal como de alrededor de 1.

- 30 Los aglutinantes adecuados para su uso en cualquiera de las formulaciones descritas en la presente incluyen, de modo no taxativo, polímeros naturales y sintéticos, gomas naturales y

- sintéticas, hidrocoloides, celulosas y derivados de celulosa, almidones y almidones modificados, carbohidratos, polímeros de vinilo y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. Por ejemplo, en determinadas modalidades, el aglutinante se selecciona de polivinilpirrolidona (PVP), por ejemplo, PVP K30 o PVP K90, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico, polietilenglicoles (PEG), por ejemplo, PEG 400, PEG 4000, PEG 6000, copolímeros de PEG, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo y PVP, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (en determinadas modalidades, tanto la hidroxipropilmetilcelulosa como la hidroxipropilcelulosa son de viscosidad media a alta, como grados de viscosidad 3 o 6 cps), copovidona, maltodextrinas, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, acacia, ácido algínico, tragacanto, gelatina, glucosa líquida, almidón de maíz, azúcares, etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, alginato de sodio y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. Cuando está presente, se puede emplear un aglutinante en una cantidad que oscila de alrededor de 0,1% a alrededor de 25% en peso de la formulación farmacéutica.
- 15 Los desintegrantes adecuados para su uso en cualquiera de las formulaciones descritas en la presente incluyen, de modo no taxativo, polímeros naturales y sintéticos, gomas naturales y sintéticas, celulosas y derivados de celulosa, almidones y almidones modificados, etc. Por ejemplo, en determinadas modalidades, el desintegrante se selecciona de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, polivinilpirrolidona reticulada, polivinilpirrolidona, almidón de maíz, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, CMC reticulada (Ac-Di-Sol), carboximetil almidón sódico, resinas de intercambio iónico, formalina-caseína, utilizados solos o combinaciones de estos. Cuando está presente, se puede emplear un desintegrante en una cantidad que oscila de alrededor de 0,1% a alrededor de 20% en peso de la formulación farmacéutica.
- 25 Los lubricantes adecuados para usar en cualquiera de las formulaciones descritas en la presente incluyen, de modo no taxativo, estearato de cinc, estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, estearato de calcio, ácido esteárico, sílice coloidal, silicato de aluminio o calcio, ácido esteárico, cutina, PEG 4000-8000, talco y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. Cuando está presente, se puede emplear un lubricante en una cantidad que oscila de alrededor de 0,01% a alrededor de 10%, preferentemente de alrededor de 0,1% a alrededor de 5% en peso de la formulación farmacéutica.
- 30

Los deslizantes adecuados para su uso en cualquiera de las formulaciones descritas en la presente incluyen, de modo no taxativo, dióxido de silicio coloidal (por ejemplo, Aerosil 200), sílice mesoporosa, estearatos, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. Cuando está presente, se puede  
 5 emplear un deslizante en una cantidad que oscila de alrededor de 0,01% a alrededor de 10%, tal como de alrededor de 0,1% a alrededor de 5% en peso de la formulación farmacéutica.

Los agentes solubilizantes adecuados para su uso en cualquiera de las formulaciones descritas en la presente incluyen, de modo no taxativo, tensioactivos, oligosacáridos cíclicos/ciclodextrinas, fosfolípidos y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. El  
 10 agente solubilizante se puede emplear en una cantidad que oscila de alrededor de 0,01% a alrededor de 25% en peso de la formulación farmacéutica, tal como de alrededor de 1% a alrededor de 20% en peso de la formulación farmacéutica.

Los tensioactivos adecuados para su uso en cualquiera de las formulaciones descritas en la presente incluyen tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos y anfóteros conocidos por el  
 15 experto en la materia. Los tensioactivos adecuados incluyen, de modo no taxativo, docusato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, Tweens® y Spans (monoésteres de sorbitán modificados con PEO y ésteres de sorbitán de ácidos grasos), poloxámeros, polisorbatos, alquilaril poliéteres, éteres alquílicos de polioxietilenglicol, polioxilos y cualquier combinación de los anteriores. Los poloxámeros son copolímeros de tribloque no iónicos  
 20 compuestos por una cadena hidrófoba central de polioxipropileno (poli(óxido de propileno)) flanqueada por dos cadenas hidrófilas de polioxietileno (poli(óxido de etileno)). Los polisorbatos son líquidos oleosos derivados del sorbitán etoxilado esterificado con ácidos grasos. Los polioxilos son una mezcla de mono y diésteres de estearato y dioles de polioxietileno. En determinadas modalidades, los tensioactivos adecuados incluyen, de modo  
 25 no taxativo, poloxámero 188 (tal como Pluronic® F-68) y poloxámero 407 (tal como Pluronic® F127); polisorbato 20, polisorbato 60, polisorbato 80, tiloxapol, Brij® 35, Brij® 78, Brij® 98 y Brij® 700, Span® 20, Span® 40, Span® 60, Span® 80; y estearato de polioxil 40, aceite de ricino polioxil 30, aceite de ricino polioxil 35 y aceite de ricino hidrogenado polioxil 40; Aceite de ricino hidrogenado (o PEG (40 aceite de ricino hidrogenado) (HCO-40), Kolliphore EL (Cremophor  
 30 EL), Cremophor RH 40, Cremophor RH 60, succinato de polietilenglicol de *d*- $\alpha$ -tocoferol 1000, Solutol HS 15, monooleato de sorbitán, Labrafil M-1944CS, Labrafil M-2125CS, Labrasol, Gellucire 44/14, Softigen 767 y ésteres de ácidos mono y digrasos de PEG 300, 400 o 1750,

y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. Cuando está presente, se puede emplear un tensioactivo no iónico en una cantidad que oscila de alrededor de 0,01% a alrededor de 25% en peso de la formulación farmacéutica.

Los solubilizantes adecuados para su uso en cualquiera de las formulaciones descritas en la presente incluyen, de modo no taxativo, oligosacáridos cíclicos/ciclodextrinas que incluyen, sin limitación,  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina y sulfobutíler- $\beta$ -ciclodextrina, ciclodextrinas-2-HP25,  $\beta$ -ciclodextrinas cargadas iónicamente (por ejemplo, aniónicas) con o sin una sal butirada (Captisol®), hidroxipropil-gamma-ciclodextrina, gamma ciclodextrina, fosfolípidos que incluyen, sin limitación, fosfatidilcolina de soja hidrogenada, diestearoil fosfatidil glicerol, 1- $\alpha$ -dimiristoilfosfatidilcolina, 1- $\alpha$ -dimiristoil fosfatidil glicerol, polietilenglicol (PEG) y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. Cuando está presente, se puede emplear una ciclodextrina en una cantidad que oscila de alrededor de 0,01% a alrededor de 25% en peso de la formulación farmacéutica.

Los modificadores de pH adecuados para su uso en cualquiera de las formulaciones descritas en la presente incluyen, de modo no taxativo, un ácido seleccionado de un ácido orgánico o inorgánico como ácido ascórbico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, ácido adípico, ácido maleico, ácido láctico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y similares, o una base seleccionada de bases orgánicas como piridina, alcanaminas, como metilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, trietilamina, dimetilamina, trimetilamina, piridina, imidazol, histidina, guanidina, polietilenimina, poli(vinilpiridina), dietanolamina, trietanolamina, tris(hidroximetil)aminometano (Tris), glicina sódica, 1-metilimidazol, 2-metilimidazol y 4(5)-metilimidazol, y 1,2-diaminoetano. 2-(bis(2-hidroxietil)amino)-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol, lisina sódica, histidina sódica y arginina sódica, polivinil imidazol y copolímeros de los mismos (por ejemplo, un copolímero de polietilenimina y uno o más de poli(vinilpiridina) y polivinilimidazol, o un copolímero de poli(vinilpiridina) con polivinil imidazol) o bases inorgánicas tales como carbonato sódico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato de litio, carbonato potásico, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, citrato sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, sales de amonio y cualquier combinación de los anteriores. En una modalidad, cuando está presente, se puede emplear un modificador del pH en una cantidad que oscila de alrededor de 0,1% a alrededor de 10% en peso de la formulación farmacéutica.

- Los antioxidantes adecuados para su uso en cualquiera de las formulaciones descritas en la presente incluyen, de modo no taxativo, compuestos naturales y sintéticos, ácidos orgánicos e inorgánicos, etc. En determinadas modalidades, el antioxidante se selecciona de ácido ascórbico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido
- 5 málico, ácido láctico, ácido bencenosulfónico, ácido oxálico, ácido trifenilacético, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ascorbato de sodio, alfa-tocoferol, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, ácido gentísico (ácido 2,5-dihidroxibenzoico), acetilcisteína, palmitato de ascorbilo, cisteína, ditiotreitól, tioglicerol, tiourea, ácido cafeico, galato de propilo, ácido ferúlico, piro-sulfito de sodio, ácido edético, sales de edetato, 2, 6-di-terc-butyl p-cresol,
- 10 ácido gálico y sus ésteres, ácido nordihidroguaiarético, ácido benzoico, benzoatos, ácido sórbico, sorbatos, éster de guayacol, polifenol del té, curcumina, ácido clorogénico, metionina, prolina, biflavonoides, superóxido dismutasa, silimarina, extracto de piel/semilla de uva, melanina, extracto de romero, sulfito de sodio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, terc-butylhidroquinona, citrato de sodio, fosfato de ascorbilo de
- 15 magnesio, fosfato de ascorbilo de sodio, ácido 3,4-dihidroxibenzoico, ácido hidroxibenzoico butilado y sus sales, ácido eritórbito y sus sales de sodio, ácido sórbico y sus sales, formaldehído sulfoxilato de sodio, glutatión, ácido lipoico, ácido dihidroxifumárico y similares. En una modalidad, cuando está presente, se puede emplear un antioxidante en una cantidad que oscila de alrededor de 0,1% a alrededor de 10% en peso de la formulación farmacéutica.
- 20 Los excipientes de liberación prolongada o retardada adecuados para su uso en cualquiera de las formulaciones descritas en la presente incluyen, de modo no taxativo, agentes hidrófilos o hidrófobos, polímeros naturales y sintéticos, gomas naturales y sintéticas. En determinadas modalidades, el excipiente de liberación prolongada o retardada se selecciona de acetato de polivinilo, acetato de celulosa, butirato de acetato de celulosa, propionato de acetato de
- 25 celulosa, etilcelulosa, un ácido graso, un éster de ácido graso, un alcohol alquílico, una cera, goma xantana, goma gellan, goma laca, colofonia, zeína (prolamina de maíz), povidona, kollidon SR (acetato de polivinilo y povidona), un poli(met)acrilato, poli(óxido de etileno), sales de ácido poliurónico, éteres de celulosa, goma xantana, goma tragacanto, goma karaya, goma guar, goma arábica, goma gellan, goma de algarrobo, sales de metales alcalinos de ácido
- 30 algínico o ácido péctico, alginato de sodio, alginato de potasio, amonio alginato, óxido de polietileno, homopolímero de carbómero, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polímeros de carboxivinilo, gelatina polimerizada, goma laca, copolímero de ácido metacrílico tipo C NF, ftalato de butirato de celulosa, ftalato de hidrógeno

de celulosa, ftalato de propionato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), ftalato de acetato de celulosa (CAP), trimelitato de acetato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, aceite de ricino hidrogenado, ácido esteárico, aceite vegetal hidrogenado, behenato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de dioxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMEC), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS) y polímeros y copolímeros de ácido acrílico como acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo con copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico (Eudragit NE, Eudragit RL, Eudragit RS) y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. Cuando está presente, un polímero se puede emplear en una cantidad que oscila de alrededor de 0,1 a alrededor de 50% en peso de la formulación, tal como de alrededor de 10 a alrededor de 50% o de alrededor de 10 y alrededor de 40% en peso de la formulación.

Los núcleos inertes adecuados para su uso en cualquiera de las formulaciones descritas en la presente incluyen, de modo no taxativo, azúcar, sacarosa, sorbitol, xilitol, manitol, lactosa, fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, maltodextrina, almidón, un polímero celulósico hidrófilo o un polímero sintético hidrófilo reticulado o pueden seleccionarse entre cualquier relleno o diluyente, o cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.

Los solventes que pueden usarse para preparar una solución o una dispersión (por ejemplo, suspensión) de un compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado de los compuestos IA, IB, IC, ID y IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA) pueden ser un solvente acuoso, un solvente no acuoso (por ejemplo, un solvente orgánico, un solvente inorgánico) o cualquier combinación de estos.

Los solventes acuosos adecuados incluyen, por ejemplo, agua purificada, agua para inyección, agua bacteriostática para inyección, agua estéril, agua salina isotónica y solución acuosa amortiguada. Los solventes no acuosos adecuados incluyen solventes orgánicos e inorgánicos. Los solventes orgánicos adecuados incluyen, entre otros, ácido acético, cloruro de metileno, alcoholes monohídricos o polihídricos, alcohol isopropílico, etanol, glicerina, propilenglicol, acetona, acetonitrilo, benceno, 1-butanol, 2-butanol, 2-butanona, alcohol t-butílico, tetracloruro de carbono, clorobenceno, cloroformo, ciclohexano, 1,2-dicloroetano, alcohol deshidratado, dietilenglicol, éter dietílico, diglima (éter dimetílico del dietilenglicol), 1,2-dimetoxietano (glima, DME), dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), 1,4-dioxano,

acetato de etilo, etilenglicol, heptano, hexametilfosforamida (HMPA), triamida hexametilfosforosa (HMPT), hexano, metanol, éter metil t-butílico (MTBE), N-metil-2-pirrolidinona (NMP), nitrometano, pentano, éter de petróleo (ligroína), 1-propanol, 2-propanol, piridina, tetrahidrofurano (THF), tolueno, trietilamina, o-xileno, m-xileno, alcohol bencílico, glicofurol, solketal, glicerol formal y cualquier combinación de estos. Los solventes inorgánicos adecuados incluyen, de modo no taxativo, agua, soluciones acuosas que contienen aditivos especiales (tensioactivos, detergentes, amortiguadores de pH, inhibidores), amoníaco anhidro líquido, ácido sulfúrico concentrado, fluoruro de cloruro de sulfurilo, dióxido de azufre líquido, cloruro de sulfurilo y cloruro de fosforilo, tetróxido de dinitrógeno, tricloruro de antimonio, pentafluoruro de bromo, fluoruro de hidrógeno y cualquier combinación de estos.

Los agentes de recubrimiento adecuados para su uso en cualquiera de las formulaciones descritas en la presente incluyen, de modo no taxativo, recubrimientos de liberación inmediata, liberación prolongada y liberación retardada. Los ejemplos adecuados incluyen, de modo no taxativo, goma laca, ftalato de acetato de celulosa (CAP), ftalato de polivinilo (PVAP), hidroxipropilpropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), acrilatos, ftalatos y zeína (un derivado de proteína de maíz), hidroxipropilmetilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, etilcelulosa, povidona, acetato de polivinilo, alcohol polivinílico, Opadry y cualquier combinación de los anteriores.

En una modalidad de cualquiera de las formulaciones descritas en la presente, el compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado de los compuestos IA, IB, IC, ID y IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA) tiene un tamaño de partícula  $D_{90}$  de menos de alrededor de 200  $\mu\text{m}$ , tal como menos de alrededor de 150  $\mu\text{m}$ , menos de alrededor de 100  $\mu\text{m}$ , menos de alrededor de 75  $\mu\text{m}$ , menos de alrededor de 50  $\mu\text{m}$ , menos de alrededor de 25  $\mu\text{m}$  o menos de alrededor de 10  $\mu\text{m}$ .

En una modalidad de cualquiera de las formulaciones descritas en la presente, el compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado entre los compuestos IA, IB, IC, ID y IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA) tiene un tamaño de partícula  $D_{50}$  de alrededor de 5 a alrededor de 20  $\mu\text{m}$ .

En una modalidad de cualquiera de las formulaciones descritas en la presente, el compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado entre los compuestos IA, IB, IC, ID y IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA) tiene un tamaño de partícula  $D_{10}$  de alrededor

de 1 a alrededor de 10  $\mu\text{m}$ .

En una modalidad, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica oral que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado de los compuestos IA, IB, IC, ID y IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA) donde el compuesto con la Fórmula I representa alrededor de 75% o menos del peso de la composición, tal como alrededor de 50% o menos del peso de la composición, o alrededor de 25% o menos del peso de la composición.

En una modalidad de cualquiera de las formulaciones orales descritas en la presente, la formulación oral es un comprimido o una cápsula. En una modalidad, la formulación oral es un comprimido de liberación inmediata. En determinadas modalidades de cualquiera de las formulaciones orales descritas en la presente, el peso de la forma de dosificación (por ejemplo, comprimido, como un comprimido de liberación inmediata) es de alrededor de 100 mg a alrededor de 2000 mg.

En una modalidad, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica oral que comprende un compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado de los compuestos IA, IB, IC, ID o IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA) donde el proceso comprende granulación seca, granulación húmeda, compresión directa, granulación por fusión, extrusión o un proceso de dispersión sólida.

En una modalidad, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica oral de un compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado de los compuestos IA, IB, IC, ID o IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que comprende:

(1) preparar una mezcla de gránulos de un compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado de los compuestos IA, IB, IC, ID y IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que son estables; y

(2) comprimir la mezcla o los gránulos para formar comprimidos o llenar cápsulas con la mezcla o los gránulos.

En una modalidad, la presente invención se refiere a un proceso (por ejemplo, un proceso de compresión directa) para la preparación de una formulación farmacéutica oral que comprende

un compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado de los compuestos IA, IB, IC, ID o IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que comprende:

- 5 (1) premezclar el compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado de los compuestos IA, IB, IC, ID y IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA) y una parte (como una parte > 50%) de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, en una mezcladora) para obtener una premezcla;
- (2) opcionalmente, tamizar en seco la premezcla a través de un tamiz (por ejemplo, para segregar partículas cohesivas y mejorar la uniformidad del contenido);
- 10 (3) mezclar la premezcla de la etapa (1) o (2) (por ejemplo, en una mezcladora), añadiendo opcionalmente el resto del uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables a la mezcla;
- (4) comprimir la mezcla final de la etapa (3) (por ejemplo, comprimiéndola en una prensa de comprimidos adecuada) para producir núcleos de comprimidos;
- (5) opcionalmente recubrir con una película los núcleos de los comprimidos de la etapa (4).
- 15 En una modalidad, la presente invención proporcionar un proceso (por ejemplo, un proceso de granulación seca) para la preparación de una formulación farmacéutica oral que comprende un compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado de los compuestos IA, IB, IC, ID o IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que comprende:
- 20 (1) mezclar el compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado de los compuestos IA, IB, IC, ID y IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA) con una parte (como una parte menor que 100% o del 100%) de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, en una mezcladora);
- (2) compactar la mezcla de la etapa (1) (por ejemplo, en un compactador de rodillos adecuado)
- 25 (por ejemplo, para obtener cintas);
- (3) reducir la mezcla compactada (por ejemplo, cintas) obtenida durante la etapa (2) a gránulos (por ejemplo, mediante pasos adecuados de molienda y/o tamizado);

(4) mezclar opcionalmente los gránulos de la etapa (3) con el o los excipientes farmacéuticamente aceptables restantes (por ejemplo, en un mezclador) para obtener una mezcla final;

5 (5) comprimir los gránulos de la etapa (3) o la mezcla final de la etapa (4) (por ejemplo, comprimiéndola en una prensa de comprimidos adecuada) para producir núcleos de comprimidos;

(6) opcionalmente recubrir con una película los núcleos de los comprimidos de la etapa (5).

10 En una modalidad, la presente invención se refiere a un proceso (por ejemplo, un proceso de granulación húmeda) para la preparación de una formulación farmacéutica oral que comprende un compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado de los compuestos IA, IB, IC, ID o IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que comprende:

15 (1) premezclar el compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado de los compuestos IA, IB, IC, ID y IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA) y una parte (como una parte > 50%) de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, en una mezcladora) para obtener una premezcla;

(2) granular la premezcla de la etapa (1) (por ejemplo, añadiendo un líquido de granulación);

(3) secar los gránulos de la etapa (2) (por ejemplo, en un secador de lecho fluidizado o un horno de secado);

20 (4) opcionalmente tamizar en seco los gránulos secos de la etapa (3);

(5) mezclar los gránulos secos de la etapa (2) o la etapa (4) con el o los excipientes farmacéuticamente aceptables restantes (por ejemplo, en un mezclador) para obtener una mezcla final;

25 (6) comprimir la mezcla final de la etapa (5) (por ejemplo, comprimiéndola en una prensa de comprimidos adecuada) para producir núcleos de comprimidos o rellenar cápsulas con la mezcla final de la etapa (5);

(7) opcionalmente recubrir con una película los núcleos de los comprimidos de la etapa (6).

En una modalidad, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de una composición farmacéutica oral que comprende un compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado de los compuestos IA, IB, IC, ID o IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que comprende:

- 5 (1) preparar una solución o suspensión del compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado de los compuestos IA, IB, IC, ID y IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA), opcionalmente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que son estables en un solvente adecuado;
- (2) pulverizar la solución o suspensión de la etapa (1) sobre uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para obtener gránulos, o recubrir núcleos inertes con la  
10 solución o suspensión de la etapa (1) para obtener núcleos recubiertos con fármaco;
- (3) opcionalmente, mezclar los gránulos o núcleos recubiertos con fármaco de la etapa (2) con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;
- (4) comprimir los gránulos o núcleos recubiertos con el fármaco de la etapa (2) o la mezcla de  
15 la etapa (3) para formar comprimidos o llenar los gránulos o núcleos recubiertos con el fármaco de la etapa (2) o la mezcla de la etapa (3) en cápsulas.

En algunas modalidades, las formulaciones descritas en la presente pueden granularse antes de compactarse. Las formulaciones pueden comprender una parte intragranular y una parte extragranular, donde la parte intragranular se ha granulado y la parte extragranular se ha  
20 añadido después de la granulación. En algunas modalidades, la parte intragranular puede comprender el compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado de los compuestos IA, IB, IC, ID y IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que son estables. En algunas modalidades, la parte extragranular puede comprender el compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto  
25 seleccionado de los compuestos IA, IB, IC, ID y IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que son estables. La parte extragranular puede comprender un relleno, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante, un deslizante o cualquier combinación de estos.

En una modalidad, la presente invención proporciona a un proceso para la preparación de una  
30 composición farmacéutica oral que comprende un compuesto con la Fórmula I (tal como un

compuesto seleccionado de los compuestos IA, IB, IC, ID o IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA), donde el proceso comprende un proceso de extrusión. La extrusión puede ser extrusión húmeda o extrusión por fusión. La extrusión húmeda implica preparar una masa húmeda de un compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado de los compuestos IA, IB, IC, ID y IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que son estables, seguido por la extrusión de la masa húmeda para formar gránulos extruidos. La extrusión por fusión implica preparar una masa fundida solidificada de un compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado de los compuestos IA, IB, IC, ID y IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que son estables, seguido por la extrusión de la masa fundida solidificada para formar gránulos extruidos.

Otra modalidad de la presente invención se refiere a una dispersión sólida amorfa que comprende un compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado de los compuestos IA, IB, IC, ID y IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que son estables.

En determinadas modalidades, una forma de dosificación de liberación inmediata como se describe en la presente libera más de alrededor de 75% del ingrediente activo, por ejemplo, un compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado de los compuestos IA, IB, IC, ID y IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA) contenido en esta dentro de un período de tiempo seleccionado de menos de una hora, menos de 45 minutos, menos de 30 minutos, menos de 15 minutos y menos de 10 minutos después de la administración.

En modalidades adicionales de cualquiera de los procesos descritos en la presente, el proceso comprende además purgar una formulación de solución o suspensión con un gas inerte para reducir la concentración de oxígeno.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un kit (tal como un paquete o recipiente de almacenamiento) que comprende una formulación de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en la presente. En determinadas modalidades, el paquete o recipiente comprende un material que bloquea el oxígeno o es impermeable al oxígeno. En determinadas modalidades, el paquete o recipiente comprende un depurador de oxígeno. En determinadas modalidades, el paquete o recipiente comprende un desecante o un absorbente de oxígeno.

En otra modalidad de cualquiera de las formulaciones descritas en la presente que comprende un compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado de los compuestos IA, IB, IC, ID y IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA), la formulación es estable cuando se almacena durante al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses a  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y  $75\% \pm 5\%$  de humedad relativa (HR).

En otra modalidad de cualquiera de las formulaciones descritas en la presente que comprende un compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado de los compuestos IA, IB, IC, ID y IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA), la formulación es estable cuando se almacena durante al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses o al menos 12 meses a  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y  $60\% \pm 5\%$ .

En otra modalidad de cualquiera de las formulaciones descritas en la presente que comprende un compuesto con la Fórmula I (tal como un compuesto seleccionado entre los compuestos IA, IB, IC, ID y IE, en particular un compuesto con la Fórmula IA), la formulación contiene impurezas por debajo del límite de ingesta diario aceptable por la FDA. Para cualquiera de las formulaciones descritas en la presente contiene menos de alrededor de 5% o menos, alrededor de 4% o menos, alrededor de 3% o menos, alrededor de 2% o menos, o alrededor de 1% o menos cuando se almacena a  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y  $75\% \pm 5\%$  de HR durante un período de al menos seis meses o a  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y  $60\% \pm 5\%$  de HR durante un período de al menos doce meses.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación oral de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en la presente para su uso en medicina, tal como en el tratamiento de trastornos cardiovasculares y metabólicos, incluidos, de modo no taxativo, diabetes mellitus, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), dislipidemias y trastornos relacionados con estos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar trastornos cardiovasculares y metabólicos, que incluyen, de modo no taxativo, diabetes mellitus, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), dislipidemias y trastornos relacionados con estos, donde el método comprende administrarle a un paciente que lo necesite una formulación oral de acuerdo con cualquiera de las modalidades descritas en la presente.

La presente invención también se refiere a una formulación oral de acuerdo con cualquiera de

las modalidades descritas en la presente para su uso como medicamento. En determinadas modalidades de cualquiera de los usos y métodos descritos en la presente, la formulación puede usarse para los siguientes tratamientos médicos (como los relacionados con la diabetes):

- 5 (i) prevención y/o tratamiento de todas las formas de diabetes, como hiperglucemia, diabetes tipo 2, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 1, diabetes no dependiente de insulina, MODY (diabetes del inicio en la madurez en los jóvenes), diabetes gestacional y/o para la reducción de la HbA1C;
- (ii) retrasar o prevenir la evolución de la enfermedad diabética, como la evolución de la diabetes tipo 2, retrasar la evolución de la tolerancia a la glucosa alterada (IGT) a la diabetes tipo 2 que requiere insulina, y/o retrasar la evolución de la diabetes tipo 2 que no requiere insulina a la diabetes tipo 2 que requiere insulina;
- 10 (iii) mejorar la función de las células  $\beta$ , como disminuir la apoptosis de las células  $\beta$ , aumentar la función de las células  $\beta$  y/o la masa de las células  $\beta$ , y/o restaurar la sensibilidad de las células  $\beta$  a la glucosa;
- 15 (iv) prevención y/o tratamiento de trastornos cognitivos;
- (v) prevención y/o tratamiento de trastornos alimentarios, como la obesidad, por ejemplo, al disminuir la ingesta de alimentos, reducir el peso corporal, suprimir el apetito, inducir la saciedad; tratar o prevenir el trastorno por atracón, la bulimia nerviosa y/o la obesidad inducida por la administración de un antipsicótico o un esteroide; reducción de la motilidad gástrica; y/o vaciamiento gástrico retardado;
- 20 (vi) prevención y/o tratamiento de complicaciones diabéticas, como neuropatía, incluida la neuropatía periférica; nefropatía; o retinopatía;
- (vii) mejorar los parámetros lipídicos, como la prevención y/o el tratamiento de la dislipidemia, la reducción de los lípidos séricos totales; la reducción de HDL; la reducción de LDL pequeñas y densas; la reducción de VLDL; la reducción de los triglicéridos; la reducción del colesterol; el aumento de HDL; la reducción de los niveles plasmáticos de lipoproteína a (Lp(a)) en un ser humano; la inhibición de la generación de apolipoproteína a (apo(a)) in vitro y/o in vivo;
- 25

- (viii) prevención y/o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, tales como síndrome X; aterosclerosis; infarto de miocardio; enfermedad cardíaca coronaria; accidente cerebrovascular, isquemia cerebral; una enfermedad cardíaca temprana o enfermedad cardiovascular temprana, tal como hipertrofia ventricular izquierda; enfermedad de la arteria coronaria; hipertensión esencial; emergencia hipertensiva aguda; miocardiopatía; insuficiencia cardíaca; tolerancia al ejercicio; insuficiencia cardíaca crónica; arritmia; disritmia cardíaca; síncope; aterosclerosis; insuficiencia cardíaca crónica leve; angina de pecho; reoclusión de bypass cardíaco; claudicación intermitente (aterosclerosis obliterante); disfunción diastólica; y/o disfunción sistólica;
- 5 (ix) prevención y/o tratamiento de enfermedades gastrointestinales, como el síndrome inflamatorio del intestino; síndrome del intestino delgado o enfermedad de Crohn; dispepsia; y/o úlceras gástricas;
- (x) prevención y/o tratamiento de enfermedades críticas, como el tratamiento de un paciente gravemente enfermo, un paciente con polinefropatía por enfermedad crítica (CIPNP) y/o un posible paciente con CIPNP; prevención de enfermedades críticas o desarrollo de CIPNP; prevención, tratamiento y/o cura del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en un paciente; y/o para la prevención o reducción de la probabilidad de que un paciente sufra bacteriemia, septicemia y/o choque séptico durante la hospitalización; y/o
- 15 (xi) prevención y/o tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), como el hígado graso no alcohólico (NAFL) y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH); y/o
- 20 (xii) prevención y/o tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (PCOS).

En un aspecto, la invención se refiere a un método de tratamiento de la diabetes o la obesidad, que comprende administrarle a un paciente que lo necesite una formulación farmacéutica oral de acuerdo con las modalidades descritas en la presente. En determinadas modalidades, la formulación es un comprimido administrado por vía oral, tal como un comprimido de liberación inmediata administrado por vía oral.

25

De acuerdo con otra modalidad, cualquiera de las formulaciones descritas en la presente puede comprender además uno o más agentes terapéuticos adicionales. Alternativamente, cualquiera de las formulaciones descritas en la presente puede administrarse a un paciente que la necesite en combinación (secuencial o concomitantemente) con uno o más agentes

30

adicionales.

Por ejemplo, el o los agentes adicionales pueden ser un fármaco antidiabético, tal como, de modo no taxativo, inhibidores de SGLT2, inhibidores de DPP IV, biguanidas, tiazolidinedionas, sulfonilureas, agonistas de GLP-1, bloqueadores del receptor de angiotensina, agentes  
5 antianginosos, agentes antiarrítmicos, antihipertensivos, beta adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos y otros fármacos cardiovasculares, y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.

El o los agentes adicionales pueden ser una biguanida, tal como metformina; una tiazolidinediona seleccionada del grupo que comprende, de modo no taxativo, pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona, englitazona o darglitazona; una sulfonilurea seleccionada del grupo  
10 que comprende, de modo no taxativo, glimeprida, gliclazida, glipizida, tolbutamida, glubornurida, gliquidona, gliburida; una glinida seleccionada del grupo que comprende, de modo no taxativo, nateglinida, repaglinida; un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa seleccionado del grupo que comprende, de modo no taxativo, acarbosa, miglitol y voglibosa; un inhibidor de  
15 SGLT-2 seleccionado del grupo que comprende, de modo no taxativo, dapagliflozina, empagliflozina, sotagliflozina, canagliflozina, luseogliflozina, tofogliflozina, ipragliflozina, ertugliflozina, atigliflozina o remogliflozina; un DPP-4 seleccionado del grupo que comprende, de modo no taxativo, sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, carmegliptina, gosogliptina, alogliptina, linagliptina, melogliptina, gemigliptina, anagliptina, teneligliptina, trelagliptina,  
20 dutogliptina, evogliptina, omarigliptina o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

Si bien se han mostrado y descrito en la presente modalidades seleccionadas de la presente invención, será obvio para los expertos en la técnica que dichas modalidades se proporcionan solamente a modo de ejemplo. Resultará evidente para los expertos en la técnica que se  
25 pueden realizar diversas variaciones, cambios y sustituciones sin alejarse del espíritu de la invención. Se comprenderá que es posible emplear diversas alternativas a las modalidades de la invención que se describieron en la presente a la hora de poner en práctica la invención. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente tienen el significado comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que  
30 pertenece la presente invención. Todas las patentes y publicaciones a las que se hace referencia en la presente se incorporan mediante referencia.

### **EJEMPLOS**

La invención se describirá ahora en particular con los siguientes ejemplos ilustrativos. Sin embargo, no se pretende limitar el alcance de la presente invención, ni deberá limitarse, a las modalidades ejemplificadas a continuación:

- 5 El análisis del tamaño de partículas se realizó mediante el uso de un analizador de tamaño de partículas Malvern (Mastersizer 3000, Malvern Instrument Ltd).

#### **Preparación de muestras**

- 10 Pesar con precisión 100 mg de muestra en un vaso de precipitados de 100 ml. Añadir 3 gotas de Tween-80 y 1 ml de agua y elaborar una pasta con ayuda de una varilla de vidrio. Luego agregar 10 ml de agua y sonicar externamente durante 10 segundos con agitación continua.

#### **Parámetros del instrumento**

|                                       |                                                                             |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Dispersante                           | Agua                                                                        |
| Índice de refracción del dispersante  | 1,330                                                                       |
| Umbral del sensor de nivel            | 100                                                                         |
| Tipo de partícula                     | No esférico                                                                 |
| Modelo de dispersión                  | Mie                                                                         |
| Nombre del material                   | Compuesto con la Fórmula I<br>(por ejemplo, un compuesto con la Fórmula IA) |
| Índice de refracción de partículas    | 0,250                                                                       |
| Índice de absorción de partículas     | 0,001                                                                       |
| Densidad de partículas                | 0,85 g/cm <sup>3</sup>                                                      |
| Duración de la medición de fondo      | 6 segundos                                                                  |
| Duración de las mediciones de muestra | 6 segundos                                                                  |
| Retraso entre las mediciones          | 0 segundos                                                                  |

|                               |                   |
|-------------------------------|-------------------|
| Retraso de la medición previa | 0 segundos        |
| Límite de oscurecimiento      | 10-20%            |
| RPM del agitador              | 2000              |
| Modelo de análisis            | Propósito general |
| Sensibilidad del análisis     | Normal            |
| Modo fino                     | Inactivo          |

### Procedimiento

Después de limpiar, iniciar el sistema y medir el fondo. Agregar la muestra hasta alcanzar una oscurecimiento de 10% - 20% y esperar hasta que la oscurecimiento sea estable. Iniciar el análisis o ejecutar el procedimiento operativo estándar de acuerdo con los parámetros instrumentales dados. Analizar la muestra por duplicado e informar el resultado promedio (promedio del instrumento) de dos preparaciones en D<sub>10</sub>, D<sub>50</sub> y D<sub>90</sub>.

La pureza química se determinó mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC).

### Ejemplo 1

| Ingredientes                                            | Cantidad (% p/p de la formulación total) |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Compuesto con la Fórmula I<br>(por ejemplo, Fórmula IA) | 1-75%                                    |
| Diluyente                                               | 10-80%                                   |
| Aglutinante                                             | 0-20%                                    |
| Desintegrante                                           | 0-20%                                    |
| Deslizante                                              | 0,01-10%                                 |
| Lubricante                                              | 0,01-10%                                 |
| Recubrimiento de película opcional                      | Aumento de peso de 1-20%                 |

**Ejemplo 2**

| <b>Ingrediente</b>                                      | <b>Cantidad (% p/p de la formulación total)</b> |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Compuesto con la Fórmula I<br>(por ejemplo, Fórmula IA) | 1-50                                            |
| Celulosa microcristalina                                | 1-95                                            |
| Dióxido de silicio coloidal                             | 0,1-20                                          |
| Estearato de magnesio                                   | 0,01-10                                         |
| Recubrimiento de película                               | 0,1-10                                          |

**Proceso**

1. Tamizar el compuesto con la Fórmula 1 y la celulosa microcristalina a través de una  
5 malla n.º 40.
2. Tamizar la mezcla de la etapa 1 con dióxido de silicio coloidal a través de una malla n.º  
40.
3. Mezclar la mezcla de la etapa 2 en una mezcladora durante 10-20 minutos.
4. Lubricar la mezcla de la etapa 3 en una mezcladora durante 3-7 minutos con estearato  
10 de magnesio.
5. Comprimir la mezcla de la etapa 4 en una máquina de compresión para obtener comprimidos.
6. Recubrir los comprimidos en una máquina de recubrimiento con Opadry blanco  
(aumento de peso de 2-4%).

15

**Ejemplo 3**

| <b>Ingrediente</b>                                      | <b>Cantidad (% p/p de la formulación total)</b> |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Compuesto con la Fórmula 1<br>(por ejemplo, Fórmula IA) | 21,81                                           |
| Celulosa microcristalina                                | 67,36                                           |

|                             |      |
|-----------------------------|------|
| Croscarmelosa sódica        | 6,42 |
| Dióxido de silicio coloidal | 0,98 |
| Estearilfumarato sódico     | 0,99 |
| Recubrimiento de película   | 2,44 |

### Proceso

1. Todos los ingredientes se tamizaron por separado a través de tamices adecuados (el 100 % debe pasar a través de un tamiz, por ejemplo, de malla 24).
- 5 2. El compuesto con la Fórmula 1, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y dióxido de silicio coloidal previamente tamizados se mezclaron en seco en una mezcladora adecuada.
3. Los ingredientes secos mezclados de la etapa 2 en la mezcladora se lubricaron mediante el uso de estearil fumarato de sodio aproximadamente al 50%.
- 10 4. La mezcla de la etapa 3 se pasó a través de un compactador de rodillos para obtener masa compactada/cintas.
5. La masa compactada/cintas de la etapa 4 se pasaron a través de un tamiz de malla apropiado (por ejemplo, malla de 18 a 30) y la mezcla se pasó a través del tamiz requerido (por ejemplo, malla de 18 a 30) para obtener gránulos.
- 15 6. Los gránulos obtenidos en la etapa 5 se mezclaron en una mezcladora adecuada y se lubricaron mediante el uso de estearil fumarato de sodio restante.
7. La mezcla de la etapa 6 se comprimió para formar comprimidos.
8. Los comprimidos de la etapa 7 estaban recubiertos con película.

### Ejemplo 4

| Ingredientes             | Cant./comprimido (mg) |        |        |         | % p/p |
|--------------------------|-----------------------|--------|--------|---------|-------|
| Celulosa microcristalina | 297,00                | 594,00 | 891,00 | 1485,00 | 49,50 |

|                                                            |               |                |                |                |               |
|------------------------------------------------------------|---------------|----------------|----------------|----------------|---------------|
| Crospovidona                                               | 15,00         | 30,00          | 45,00          | 75,00          | 2,50          |
| Compuesto con la<br>Fórmula I (por<br>ejemplo, Fórmula IA) | <b>100,00</b> | <b>200,00</b>  | <b>300,00</b>  | <b>500,00</b>  | 16,70         |
| Hipromelosa                                                | 70,00         | 140,00         | 210,00         | 350,00         | 11,66         |
| Lauril sulfato sódico                                      | 30,00         | 60,00          | 90,00          | 150,00         | 5,00          |
| Agua purificada                                            | q.s.          | q.s.           | q.s.           | q.s.           | q.s.          |
| Celulosa<br>microcristalina                                | 50,00         | 100,00         | 150,00         | 250,00         | 8,30          |
| Crospovidona                                               | 30,00         | 60,00          | 90,00          | 150,00         | 5,00          |
| Dióxido de silicio<br>coloidal                             | 3,00          | 6,00           | 9,00           | 15,00          | 0,50          |
| Estearato de magnesio                                      | 5,00          | 10,00          | 15,00          | 25,00          | 0,80          |
| <b>Peso unitario (mg)</b>                                  | <b>600,00</b> | <b>1200,00</b> | <b>1800,00</b> | <b>3000,00</b> | <b>100,00</b> |

### Proceso:

1. Todos los ingredientes se tamizaron por separación a través de los tamices adecuados.
2. El compuesto con la Fórmula I y los ingredientes secos se mezclaron en un granulador  
5 mezclador rápido (RMG).
3. Se agregaron hidroxipropilmetilcelulosa y lauril sulfato de sodio en agua purificada al producto de la etapa 2 y se mezclaron hasta obtener una dispersión homogénea (aglutinante).
4. Los ingredientes secos mezclados de la etapa 2 se granularon en el RMG (granulador de mezcla rápida) con el aglutinante de la etapa 3.
- 10 5. Los gránulos húmedos de la etapa 4 se secaron en un secador de lecho fluidizado (FBD) hasta que se logró la pérdida por secado (LOD) requerida.
6. Los gránulos secos se pasaron a través de una malla apropiada (por ejemplo, malla 18 a 30) y los gránulos de gran tamaño se molieron mediante el uso de un molino múltiple.

7. Los gránulos de la etapa 6 se mezclaron en una mezcladora adecuada.
8. Los gránulos de la etapa 7 se mezclaron en una mezcladora adecuada con celulosa microcristalina, crospovidona y dióxido de silicio coloidal previamente tamizados.
9. La mezcla de la etapa 8 se lubricó con estearato de magnesio previamente tamizado
- 5 en una mezcladora.
10. La mezcla de la etapa 9 se comprimió para formar comprimidos.
11. Los comprimidos se empaquetaron según lo requerido.

### **Ejemplo 5**

| <b>Ingredientes</b>            | <b>Cant./comprimido (mg)</b> |                |                |                | <b>% p/p</b>  |
|--------------------------------|------------------------------|----------------|----------------|----------------|---------------|
| Celulosa microcristalina       | 297,00                       | 594,00         | 891,00         | 1485,00        | 49,50         |
| Crospovidona                   | 15,00                        | 30,00          | 45,00          | 75,00          | 2,50          |
| Compuesto con la<br>Fórmula IA | <b>100,00</b>                | <b>200,00</b>  | <b>300,00</b>  | <b>500,00</b>  | 16,70         |
| Hipromelosa                    | 100,00                       | 200,00         | 300,00         | 500,00         | 16,70         |
| Cloruro de metileno            | q.s.                         | q.s.           | q.s.           | q.s.           | q.s.          |
| Celulosa microcristalina       | 50,00                        | 100,00         | 150,00         | 250,00         | 8,30          |
| Crospovidona                   | 30,00                        | 60,00          | 90,00          | 150,00         | 5,00          |
| Dióxido de silicio coloidal    | 3,00                         | 6,00           | 9,00           | 15,00          | 0,50          |
| Estearato de magnesio          | 5,00                         | 10,00          | 15,00          | 25,00          | 0,80          |
| <b>Peso unitario (mg)</b>      | <b>600,00</b>                | <b>1200,00</b> | <b>1800,00</b> | <b>3000,00</b> | <b>100,00</b> |

### 10 **Proceso**

1. Todos los ingredientes se tamizaron por separación a través de los tamices adecuados (por ejemplo, de malla 24 a 40).
2. Los ingredientes secos [celulosa microcristalina y crospovidona] se mezclaron en un RMG.
- 15 3. Se añadió el compuesto con la Fórmula IA en cloruro de metileno y se mezcló hasta

que se formó una solución transparente. Luego se añadió hidroxipropilmetilcelulosa en cloruro de metileno y se mezcló hasta obtener una dispersión homogénea (aglutinante).

4. Los ingredientes secos mezclados de la etapa 2 se mezclaron en el RMG con el aglutinante de la etapa 3.
5. Los gránulos húmedos de la etapa 4 se secaron en un FBD hasta que se logró la LOD requerida.
6. Los gránulos secos de la etapa 5 se pasaron a través de una malla apropiada (por ejemplo, malla 18 a 30) y los gránulos de gran tamaño se molieron mediante el uso de un molino múltiple.
7. Los gránulos de la etapa 6 se mezclaron en una mezcladora adecuada.
8. Los gránulos de la etapa 7 se mezclaron en una mezcladora adecuada con celulosa microcristalina, crospovidona y dióxido de silicio coloidal previamente tamizados.
9. La mezcla de la etapa 8 se mezcló con estearato de magnesio previamente tamizado en una mezcladora.
10. La mezcla de la etapa 9 se comprimió para formar comprimidos.
11. Los comprimidos se empaquetaron según lo requerido.

### **Ejemplo 6**

| <b>Ingredientes</b>                    | <b>Cantidad</b>     |                      |                      |                      |                      |                      |
|----------------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                                        | <b>50,00<br/>mg</b> | <b>100,00<br/>mg</b> | <b>200,00<br/>mg</b> | <b>300,00<br/>mg</b> | <b>400,00<br/>mg</b> | <b>500,00<br/>mg</b> |
| Compuesto con la<br>Fórmula IA         |                     |                      |                      |                      |                      |                      |
| 2-hidroxipropil beta-<br>ciclodextrina | 375 mg              | 750 mg               | 1500 mg              | 2250<br>mg           | 3000<br>mg           | 3750<br>mg           |
| Agua esterilizada                      | 7,5<br>ml           | 15,00 ml             | 30,00<br>ml          | 45,00<br>ml          | 60,00<br>ml          | 75,00<br>ml          |

**Proceso**

1. Se pesaron la 2-hidroxipropil beta-ciclodextrina y el compuesto con la Fórmula 1A.
2. Se añadió agua para inyección a la 2-hidroxipropil beta-ciclodextrina para obtener una solución al 5% p/v.
- 5 3. La solución al 5% de 2-hidroxipropil beta-ciclodextrina de la etapa 2 se añadió al compuesto con la Fórmula 1A con agitación para obtener una suspensión.

**Ejemplo 7**

| <b>Ingredientes</b>                                                                         | <b>Cant./comprimido (mg)</b> |               |               |               | <b>% p/p</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------|---------------|---------------|--------------|
| Pearlitol-Flash<br>(D-Manitol 80% -<br>Almidón de maíz<br>blanco extra<br>deshidratado 20%) | 210,00                       | 420,00        | 630,00        | 1050,00       | 35,00        |
| Crospovidona                                                                                | 20,00                        | 40,00         | 60,00         | 100,00        | 3,30         |
| 2-hidroxipropil beta-<br>ciclodextrina                                                      | 20,00                        | 40,00         | 60,00         | 100,00        | 3,30         |
| Compuesto con la<br>Fórmula 1A                                                              | <b>100,00</b>                | <b>200,00</b> | <b>300,00</b> | <b>500,00</b> | 16,70        |
| Hipromelosa                                                                                 | 100,00                       | 200,00        | 300,00        | 500,00        | 16,70        |
| Cloruro de metileno                                                                         | q.s.                         | q.s.          | q.s.          | q.s.          | q.s.         |
| Crospovidona                                                                                | 15,00                        | 30,00         | 45,00         | 75,00         | 2,50         |
| Glicolato de almidón<br>sódico                                                              | 15,00                        | 30,00         | 45,00         | 75,00         | 2,50         |
| Dióxido de silicio<br>coloidal                                                              | 3,00                         | 6,00          | 9,00          | 15,00         | 0,50         |
| Pearlitol-Flash<br>(D-Manitol 80% -<br>Almidón de maíz<br>blanco extra<br>deshidratado 20%) | 112,00                       | 224,00        | 336,00        | 560,00        | 18,70        |

|                           |               |                |                |                |               |
|---------------------------|---------------|----------------|----------------|----------------|---------------|
| Estearato de magnesio     | 5,00          | 10,00          | 15,00          | 25,00          | 0,80          |
| <b>Peso unitario (mg)</b> | <b>600,00</b> | <b>1200,00</b> | <b>1800,00</b> | <b>3000,00</b> | <b>100,00</b> |

### Proceso

1. Todos los ingredientes se tamizaron por separación a través de los tamices adecuados (por ejemplo, de malla 24 a 40).
- 5 2. Los ingredientes secos (Pearlitol-Flash, crospovidona y 2-hidroxipropil beta-ciclodextrina) se mezclaron en un RMG.
3. Se añadió el compuesto con la Fórmula IA en cloruro de metileno y se mezcló hasta que se formó una solución transparente. Luego se añadió hidroxipropilmetilcelulosa en cloruro de metileno y se mezcló hasta obtener una dispersión homogénea (aglutinante).
- 10 4. Los ingredientes secos mezclados de la etapa 2 se granularon en el RMG con el aglutinante de la etapa 3.
5. Los gránulos húmedos de la etapa 4 se secaron en un FBD hasta que se logró la LOD requerida.
6. Los gránulos secos de la etapa 8 se pasaron a través de una malla apropiada (por ejemplo, malla 18 a 30) y los gránulos de gran tamaño se molieron mediante el uso de un molino múltiple.
- 15 7. Los gránulos de la etapa 6 se mezclaron en una mezcladora adecuada.
8. Los gránulos de la etapa 7 se mezclaron en una mezcladora adecuada con glicolato de almidón de sodio, crospovidona, Pearlitol Flash y dióxido de silicio coloidal previamente tamizados.
- 20 9. La mezcla de la etapa 8 se lubricó con estearato de magnesio previamente tamizado en una mezcladora.
10. La mezcla de la etapa 9 se comprimió para formar comprimidos.

11. Los comprimidos se empaquetaron según lo requerido.

### **Ejemplo 8**

| <b>Ingredientes</b>                                                                                  | <b>Cant./comprimido (mg)</b> |                |                |                | <b>% p/p</b>  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------|----------------|----------------|---------------|
| F-Melt tipo C<br>(D-Manitol, Xilitol,<br>Celulosa<br>Microcristalina,<br>Crospovidona,<br>Fujicalin) | 285,00                       | 570,00         | 855,00         | 1425,00        | 47,5          |
| Crospovidona                                                                                         | 15,00                        | 30,00          | 45,00          | 75,00          | 2,50          |
| Compuesto con la<br>Fórmula IA                                                                       | <b>100,00</b>                | <b>200,00</b>  | <b>300,00</b>  | <b>500,00</b>  | 16,70         |
| Hipromelosa                                                                                          | 100,00                       | 200,00         | 300,00         | 500,00         | 16,70         |
| Cloruro de metileno                                                                                  | q.s.                         | q.s.           | q.s.           | q.s.           | q.s.          |
| Crospovidona                                                                                         | 30,00                        | 60,00          | 90,00          | 150,00         | 5,00          |
| Dióxido de silicio<br>coloidal                                                                       | 3,00                         | 6,00           | 9,00           | 15,00          | 0,50          |
| F-Melt tipo C<br>(D-Manitol, Xilitol,<br>Crospovidona,<br>Celulosa<br>microcristalina,<br>Fujicalin) | 50,00                        | 100,00         | 150,00         | 250,00         | 8,30          |
| Aspartamo                                                                                            | 6,00                         | 12,00          | 18,00          | 30,00          | 1,00          |
| Sabor a fresa                                                                                        | 6,00                         | 12,00          | 18,00          | 30,00          | 1,00          |
| Estearato de magnesio                                                                                | 5,00                         | 10,00          | 15,00          | 25,00          | 0,80          |
| <b>Peso unitario</b>                                                                                 | <b>600,00</b>                | <b>1200,00</b> | <b>1800,00</b> | <b>3000,00</b> | <b>100,00</b> |

### **Proceso**

- 5 1. Todos los ingredientes se tamizaron por separación a través de los tamices adecuados

(por ejemplo, de malla 24 a 40).

2. Los ingredientes secos (F-melt y crospovidona) se mezclaron en un RMG.
3. Se añadió el compuesto con la Fórmula 1A en cloruro de metileno y se mezcló hasta que se formó una solución transparente. Hidroxipropilmetilcelulosa en cloruro de metileno y se  
5 mezcló hasta obtener una dispersión homogénea (aglutinante).
4. Los ingredientes secos mezclados de la etapa 2 se granularon en el RMG con el aglutinante de la etapa 3.
5. Los gránulos húmedos de la etapa 4 se secaron en un FBD hasta que se logró la LOD requerida.
- 10 6. Los gránulos secos de la etapa 5 se pasaron a través de una malla apropiada y los gránulos de gran tamaño se molieron mediante el uso de un molino múltiple.
7. Los gránulos de la etapa 6 se mezclaron en una mezcladora adecuada.
8. Los gránulos de la etapa 7 se mezclaron en una mezcladora adecuada con F-melt, crospovidona, aspartamo, sabor a fresa y dióxido de silicio coloidal previamente tamizados.
- 15 9. La mezcla de la etapa 8 se mezcló con estearato de magnesio previamente tamizado en una mezcladora.
10. La mezcla de la etapa 9 se comprimió para formar comprimidos.
11. Los comprimidos se empaquetaron según lo requerido.

### **Ejemplo 8A**

|                     |                                           |
|---------------------|-------------------------------------------|
|                     | <b>Formulación 8A</b>                     |
| <b>Ingredientes</b> | <b>Dosis unitaria<br/>(mg/comprimido)</b> |

|                                                                                                      |               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Mezcla en seco</b>                                                                                |               |
| F-Melt tipo C<br>(D-Manitol, Xilitol,<br>Celulosa<br>Microcristalina,<br>Crospovidona,<br>Fujicalin) | 510,00        |
| Aeroperl 300                                                                                         | 20,00         |
| Polyplasdone XL 10                                                                                   | 31,00         |
| Gelucire 59/14<br>(Gattefose)                                                                        | 6,00          |
| <b>Aglutinante</b>                                                                                   |               |
| Compuesto con la<br>Fórmula IA                                                                       | <b>500,00</b> |
| PVPK 29/32                                                                                           | 18,00         |
| MDC<br>(dicloruro de metileno)                                                                       | 300 gramos    |
| <b>Prelubricación</b>                                                                                |               |
| Polyplasdone XL 10                                                                                   | 30,00         |
| <b>Lubricación</b>                                                                                   |               |
| Estearato de magnesio<br>(Ligamed MF-2-V)                                                            | 5,00          |

## Proceso

### 1. Tamizado

- El F Melt (D-manitol, Xilitol, MCC, Crospovidona Fujicalin), Aeroperl 300, Polyplasdone XL 10,  
5 Gelucire 59/14 (Gattefose) se tamizaron a través de una malla n.º 40 y se mezclaron.

### 2. Preparación del aglutinante

Se dividieron 300 gramos de dicloruro de metileno en tres partes (200 g, 50 g, 50 g) y se agregaron a diferentes vasos de precipitado de vidrio.

El compuesto con la Fórmula IA se disolvió en 200 g de MDC agregándolo lentamente con agitación continua hasta que se formó una solución transparente ligeramente marrón.

- 5 El PVPK 29/32 se disolvió en 50 g de MDC en un vaso de precipitados aparte para obtener una solución transparente, que luego se añadió a la solución del compuesto con la Fórmula IA con agitación para obtener una solución marrón claro (solución de aglutinante/API).

3. Adición de aglutinante

- 10 La solución de aglutinante/API se agregó lentamente a los ingredientes tamizados y premezclados de la etapa 1 con mezcla continua. La velocidad de adición fue lenta y constante para evitar la formación de grumos. Después de agregar completamente la solución aglutinante/API, el vaso de precipitado se enjuagó con 50 g de MDC y se agregaron los enjuagues y se mezclaron para formar una masa húmeda uniforme.

4. Secado

- 15 La masa húmeda se secó en un secador de lecho fluidizado a 50 °C durante 20 minutos con un flujo de aire de 20 a 25 cfm. La LOD obtenida fue de 1,0 a 1,5.

5. Mezcla y lubricación

- 20 Los gránulos secos se pasaron a través de una malla n.º 30 y se mezclaron con polyplasdone XL 10 durante 2 a 3 minutos. Se agregó estearato de magnesio previamente tamizado (malla n.º 60) y se mezcló durante 2 minutos.

6. Compresión

La mezcla se comprimió con los siguientes parámetros.

Detalles del punzón: Punzones de forma ovalada de 19,00 x 9,90 mm

Peso medio del comprimido: 1120 mg

- 25 DT: 2 a 3 minutos

Dureza: 12 kg

Espesor: 6,80 a 6,90 mm

### **Prueba de disolución**

Se realizaron pruebas de disolución para la formulación 8A en las siguientes condiciones:

5

Medio de disolución

1. Medio de HCl 0,01 N + SLS al 1%.

Número de comprimidos: 12

Intervalos de tiempo de muestreo 5 min, 10 min, 15 min, 20 min, 30 min, 45 min y 60 minutos.

10 Aparato: USP II (paleta)

Volumen: 900 ml

Velocidad: 100 rpm

Temperatura:  $37,0 \pm 0,5$  °C

### **Resultados**

| Tiempo<br>(Minutos)              | 5    | 10   | 15   | 20   | 30   | 45   | 60   |
|----------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| % de<br>disolución<br>(Promedio) | 90,4 | 89,7 | 91,1 | 87,9 | 88,5 | 93,0 | 93,7 |

15

**Ejemplo 9**

| <b>Ingrediente</b>                                               | <b>Dosis unitaria (Mg/comprimido)</b> |                       |                       |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                                                  | <b>Formulación 9A</b>                 | <b>Formulación 9B</b> | <b>Formulación 9C</b> |
| <b>A - Mezcla en seco</b>                                        |                                       |                       |                       |
| F-Melt tipo C (D-Manitol, Xilitol, MCC, Crospovidona, Fujicalin) | 140,00                                | 143,00                | 147,00                |
| Aeroperl 300                                                     | 8,00                                  | 10,00                 | 8,00                  |
| Polyplasdone XL 10                                               | 19,00                                 | 20,00                 | 20,00                 |
| Gelucire 59/14 (Gattefosc)                                       | 5,00                                  | 5,00                  | 5,00                  |
| <b>B - Aglutinante</b>                                           |                                       |                       |                       |
| Compuesto con la Fórmula IA                                      | <b>100,00</b>                         | <b>100,00</b>         | <b>100,00</b>         |
| PVPK 29/32                                                       | 6,00                                  | 10,00                 | 8,00                  |
| Cloruro de metileno                                              | q.s.                                  | q.s.                  | q.s.                  |
| <b>C - Prelubricación</b>                                        |                                       |                       |                       |
| Polyplasdone XL 10                                               | 20,00                                 | 20,00                 | 20,00                 |
| <b>D - Lubricación</b>                                           |                                       |                       |                       |
| Estearato de magnesio                                            | 2,00                                  | 2,00                  | 2,00                  |

\* - F-Melt está disponible en Fuji Chemical Industries USA, Inc. de Burlington Township, NJ, Aeroperl 300 es dióxido de silicio coloidal, Polyplasdone XL 10 (disponible en Ashland de Rotterdam, Países Bajos) es crospovidona, Gelucire 59/14 (disponible en Gattefossé de Saint-Priest, Francia) es una mezcla de lauroil polioxil-32 glicéridos y PEG 6000.

**Proceso****Etapas 1 - Tamizado y mezcla en seco**

El F Melt (D-manitol, Xilitol, MCC, Crospovidona Fujicalin), Aeroperl 300, Polyplasdone XL 10 y Gelucire 59/14 (Gattefose) se tamizaron (tamiz n.º 40) y se mezclaron durante 5 minutos.

#### Etapas 2 - Preparación del aglutinante

- 5 Se añadió PVP 29/32 a 100 gramos de cloruro de metileno con agitación para obtener una solución transparente. El compuesto con la Fórmula IA se añadió lentamente con agitación para obtener una solución de color marrón claro.

#### Etapas 3 - Adición de aglutinante

- 10 La preparación del aglutinante de la etapa 2 se agregó a los ingredientes mezclados en seco de la etapa 1 con mezclado continuo. Se dejó que la masa húmeda se mezclara uniformemente antes de agregar más incrementos de la preparación aglutinante. Se añadió completamente la preparación aglutinante y se mezcló bien. El recipiente de preparación del aglutinante se enjuagó con 50 gramos de cloruro de metileno que se agregó lentamente a la masa húmeda con mezcla continua.

#### Etapas 4 - Secado

- 15 La masa húmeda de la etapa 4 se secó mediante el uso de un FBD. El secado inicial se realizó a 40 °C (temperatura de entrada) durante 20 minutos. Luego la masa semiseca se pasó a través de un tamiz (tamiz n.º 20) y se secó nuevamente en el FBD a 50-55 °C durante otros 20-30 minutos. La LOD final de los gránulos fue de 2,0 a 2,5%. (Equilibrio de humedad IR a 105 °C)

#### 20 Etapas 5 - Dimensionamiento

Los gránulos secos de la etapa 4 se pasaron a través de un tamiz n.º 30. Los gránulos dimensionados se transfirieron a una bolsa de polietileno con doble revestimiento (capacidad de 2,0 kg).

#### Etapas 6 - Mezcla

- 25 Se pasó Polyplasdone XL 10 a través de un tamiz n.º 40, se agregó a los gránulos secos de la etapa 5 y se mezcló durante 5 minutos. Se pasó estearato de magnesio a través de un tamiz n.º 60, se agregó a los gránulos secos de la etapa 5 y se mezcló durante 5 minutos.

### Etapas 7 - Compresión

La mezcla se comprimió con los siguientes parámetros.

|                                          | <b>Formulación 9A</b> | <b>Formulación 9B</b> | <b>Formulación 9C</b> |
|------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Peso promedio del comprimido (mg)        | 300                   | 310                   | 310                   |
| Tiempo de desintegración (DT) (segundos) | 30 – 40               | 50 – 60               | 50 – 60               |
| Dureza del comprimido (Kg)               | 4 – 5                 | 4 – 5                 | 4 - 5                 |
| LOD (%)                                  | 1,5 - 2,0             | 1,5 - 2,0             | 1,5 - 2,0             |

### **Prueba de disolución**

- 5 Se realizaron pruebas de disolución para las formulaciones 9A, 9B y 9C en las siguientes condiciones:

#### Formulaciones 9A y 9B

Medio de disolución:

1. Fluido gástrico simulado (sin pepsina): 2,0 g de NaCl + 7,0 ml de HCl, procesar hasta 1000 ml con agua purificada, pH 1,2
2. Medio de HCl 0,01 N + SLS (lauril sulfato de sodio) al 1%.

#### Formulación 9C

Medio de disolución:

1. Medio de HCl 0,01 N + SLS al 1%.
- 15 2. Medio de HCl 0,1 N + SLS al 1%.
3. Medio de acetato + SLS al 1% a pH 4,5

## 4. Medio de fosfato + SLS al 1% a pH 6,8

Condiciones de prueba para todos los medios:

Número de comprimidos: 12

Intervalos de tiempo de muestreo: 30, 45 y 60 minutos

## 5 Aparato: USP II (paleta)

Volumen: 900 ml

Velocidad: 100 rpm

Temperatura:  $37,0 \pm 0,5$  °C

Peso promedio del comprimido para la formulación 9A: 300 mg

## 10 Peso promedio del comprimido para la formulación 9B: 310 mg

Peso promedio del comprimido para la formulación 9C: 310 mg

ResultadosFormulaciones 9A y 9B

| % de<br>disolución        | Medio 1 |        |        | Medio 2 |        |        |
|---------------------------|---------|--------|--------|---------|--------|--------|
|                           | 30 min  | 45 min | 60 min | 30 min  | 45 min | 60 min |
| <b>Formulación<br/>9A</b> |         |        |        |         |        |        |
| Promedio (%)              | 68,45   | 71,2   | 63,8   | 97,30   | 95,7   | 94,9   |
|                           |         |        |        |         |        |        |
| <b>Formulación<br/>9B</b> |         |        |        |         |        |        |
| Promedio (%)              | 52,70   | 37,90  | 30,00  | 95,45   | 94,40  | 94,10  |

Formulación 9C

| % de<br>disolución        | Medio 1 |        |        | Medio 2 |        |        |
|---------------------------|---------|--------|--------|---------|--------|--------|
|                           | 30 min  | 45 min | 60 min | 30 min  | 45 min | 60 min |
| <b>Formulación<br/>9C</b> |         |        |        |         |        |        |
| Promedio (%)              | 95,37   | 93,10  | 92,50  | 94,88   | 94,30  | 93,90  |
|                           |         |        |        |         |        |        |

| % de<br>disolución        | Medio 3 |        |        | Medio 4 |        |        |
|---------------------------|---------|--------|--------|---------|--------|--------|
|                           | 30 min  | 45 min | 60 min | 30 min  | 45 min | 60 min |
| <b>Formulación<br/>9C</b> |         |        |        |         |        |        |
| Promedio (%)              | 92,43   | 92,30  | 91,55  | 93,93   | 93,70  | 93,50  |

**Pruebas de estabilidad**

- 5 Se realizaron pruebas de estabilidad y disolución para las formulaciones 9A, 9B y 9C a 40 °C y 75% de humedad relativa (HR). Los resultados se muestran a continuación.

| <b>Formulación 9A</b>                | <b>Inicio</b> | <b>1,5 meses</b> | <b>3 meses</b> | <b>6 meses</b> |
|--------------------------------------|---------------|------------------|----------------|----------------|
| Ensayo                               | 96,2%         | 97,1%            | 97,5%          | 96,2%          |
| Impureza<br>desconocida<br>(RT 0,77) | 0,02%         | 0,02%            | 0,01%          | 0,02%          |
| Impureza<br>desconocida<br>(RT 1,06) | 0,02%         | 0,02%            | 0,01%          | ND             |
| Impureza<br>desconocida más<br>alta  | 0,02%         | 0,02%            | 0,01%          | 0,02%          |

|                                    |                       |                       |                       |                       |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                    |                       |                       |                       |                       |
| <b>% de disolución<sup>1</sup></b> |                       |                       |                       |                       |
| Tiempo (min)                       | Promedio<br>(mín-máx) | Promedio<br>(mín-máx) | Promedio<br>(mín-máx) | Promedio<br>(mín-máx) |
| 5                                  | 90 (88-93)            | 91 (90-91)            | 92 (91-93)            | 87 (85-88)            |
| 10                                 | 92 (91-93)            | 94 (93-96)            | 95 (94-96)            | 95 (94-96)            |
| 15                                 | 93 (92-94)            | 94 (93-95)            | 96 (93-97)            | 96 (94-97)            |
| 20                                 | 93 (92-94)            | 94 (91-96)            | 95 (94-96)            | 96 (94-97)            |
| 30                                 | 93 (91-94)            | 93 (91-95)            | 95 (93-96)            | 95 (94-97)            |
| 45                                 | 92 (90-93)            | 93 (91-95)            | 95 (94-96)            | 95 (94-96)            |
| 60                                 | 92 (90-93)            | 94 (93-96)            | 96 (94-96)            | 95 (93-97)            |
| 90                                 | 93 (91-95)            | 94 (93-96)            | 96 (94-96)            | 95 (93-97)            |

<sup>1</sup>: HCl 0,01 N + SLS al 1%, 900 ml, 100 RPM, USP II (paleta)

|                                    |                       |                       |                       |                       |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Formulación 9B</b>              | <b>Inicio</b>         | <b>1,5 meses</b>      | <b>3 meses</b>        | <b>6 meses</b>        |
| Ensayo                             | 96,3%                 | 95,8%                 | 96,3%                 | 95,7%                 |
| Impureza desconocida<br>(RT 0,41)  | 0,01%                 | ND                    | ND                    | ND                    |
| Impureza desconocida<br>(RT 0,77)  | 0,02%                 | 0,02%                 | 0,02%                 | 0,01%                 |
| Impureza desconocida<br>(RT 1,06)  | 0,02%                 | 0,02%                 | 0,02%                 | ND                    |
| Impureza desconocida más alta      | 0,02%                 | 0,02%                 | 0,02%                 | 0,01%                 |
|                                    |                       |                       |                       |                       |
| <b>% de disolución<sup>1</sup></b> |                       |                       |                       |                       |
| Tiempo (min)                       | Promedio<br>(mín-máx) | Promedio<br>(mín-máx) | Promedio<br>(mín-máx) | Promedio<br>(mín-máx) |
| 5                                  | 90 *88-93)            | 20 (14-24)            | 8 (6-10)              | 4 (4-5)               |

|    |            |             |            |            |
|----|------------|-------------|------------|------------|
| 10 | 92 (90-94) | 53 (40-61)  | 27 (24-30) | 16 (14-18) |
| 15 | 92 (90-94) | 81 (67-90)  | 48 (45-54) | 30 (28-43) |
| 20 | 92 (89-97) | 92 (89-95)  | 70 (64-79) | 45 (42-50) |
| 30 | 92 (90-95) | 96 (93-100) | 91 (89-93) | 77 (69-81) |
| 45 | 92 (89-95) | 96 (93-100) | 94 (91-98) | 92 (90-93) |
| 60 | 92 (89-96) | 96 (92-99)  | 95 (93-97) | 93 (91-94) |
| 90 | 94 (92-97) | 95 (92-98)  | 96 (93-99) | 92 (91-93) |

<sup>1</sup>: HCl 0,01 N + SLS al 1%, 900 ml, 100 RPM, USP II (paleta)

| <b>Formulación 9C</b>              | <b>Inicio</b>      | <b>1,5 meses</b>   | <b>3 meses</b>     | <b>6 meses</b>     |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Ensayo                             |                    |                    |                    |                    |
| Impureza desconocida (RT 0,17)     | 0,01%              | ND                 | ND                 | ND                 |
| Impureza desconocida (RT 0,77)     | 0,02%              | 0,01%              | 0,02%              | 0,02%              |
| Impureza desconocida (RT 1,06)     | 0,02%              | 0,02%              | 0,02%              | 0,02%              |
| Impureza desconocida más alta      | 0,02%              | 0,02%              | 0,02%              | 0,02%              |
|                                    |                    |                    |                    |                    |
| <b>% de disolución<sup>1</sup></b> |                    |                    |                    |                    |
| Tiempo (min)                       | Promedio (mín-máx) | Promedio (mín-máx) | Promedio (mín-máx) | Promedio (mín-máx) |
| 5                                  | 89 (85-91)         | 50 (44-56)         | 26 (19-29)         | 12 (9-18)          |
| 10                                 | 93 (92-94)         | 89 (88-90)         | 60 (52-67)         | 37 (32-46)         |
| 15                                 | 93 (92-94)         | 92 (91-93)         | 80 (56-88)         | 59 (54-68)         |
| 20                                 | 93 (92-94)         | 92 (91-94)         | 91 (89-91)         | 76 (71-84)         |
| 30                                 | 93 (92-94)         | 93 (91-95)         | 92 (90-94)         | 91 (89-92)         |
| 45                                 | 93 (92-96)         | 93 (91-95)         | 92 (90-94)         | 92 (91-94)         |

|    |            |            |            |            |
|----|------------|------------|------------|------------|
| 60 | 93 (92-96) | 93 (92-95) | 92 (90-94) | 92 (91-94) |
| 90 | 94 (92-97) | 93 (91-95) | 92 (91-94) | 92 (91-94) |

<sup>1</sup>: HCl 0,01 N + SLS al 1%, 900 ml, 100 RPM, USP II (paleta)

### **Ejemplo 10**

| Ingrediente                                                    | Dosis unitaria (Mg/comprimido) |                 |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------|
|                                                                | Formulación 10A                | Formulación 10B |
| <b>A - Mezcla en seco</b>                                      |                                |                 |
| F Melt (D-Manitol,<br>Xilitol, MCC,<br>Crospovidona Fujicalin) | 240,00                         | 259,00          |
| Aeroperl 300                                                   | 8,00                           | 8,00            |
| Polyplasdone XL 10                                             | 19,00                          | 19,00           |
| Gelucire 59/14<br>(Gattefose)                                  | 5,00                           | 4,00            |
| <b>B - Aglutinante</b>                                         |                                |                 |
| Compuesto con la<br>Fórmula IA                                 | <b>200,00</b>                  | <b>200,00</b>   |
| PVPK 29/32                                                     | 12,00                          | 8,00            |
| Cloruro de metileno                                            | q.s.                           | q.s.            |
| <b>C - Prelubricación</b>                                      |                                |                 |
| Polyplasdone XL 10                                             | 25,00                          | 20,00           |
| <b>D - Lubricación</b>                                         |                                |                 |
| Estearato de magnesio                                          | 3,00                           | 2,00            |

### **Proceso**

#### **5 Etapas 1 - Tamizado y mezcla en seco**

El F Melt (D-manitol, Xilitol, MCC, Crospovidona Fujicalin), Aeroperl 300, Polyplasdone XL 10 y Gelucire 59/14 (Gattefose) se tamizaron (tamiz n.º 40) y se mezclaron durante 5 minutos.

## Etapas 2 - Preparación del aglutinante

Se añadió PVP 29/32 a 150 gramos de cloruro de metileno con agitación para obtener una solución transparente. El compuesto con la Fórmula IA se añadió lentamente con agitación para obtener una solución de color marrón claro.

## 5 Etapas 3 - Adición de aglutinante

La preparación del aglutinante de la etapa 2 se agregó a los ingredientes mezclados en seco de la etapa 1 con mezclado continuo. Se dejó que la masa húmeda se mezclara uniformemente antes de agregar más incrementos de la preparación aglutinante. Se añadió completamente la preparación aglutinante y se mezcló bien. El recipiente de preparación del aglutinante se  
10 enjuagó con 50 gramos de cloruro de metileno que se agregó lentamente a la masa húmeda con mezcla continua.

## Etapas 4 - Secado

La masa húmeda de la etapa 4 se secó mediante el uso de un FBD. El secado inicial se realizó a 40 °C (temperatura de entrada) durante 20 minutos. Luego la masa semiseca se pasó a  
15 través de un tamiz (tamiz n.º 20) y se secó nuevamente en el FBD a 50-55 °C durante otros 20-0 minutos. La LOD final de los gránulos fue de 2,0 a 2,5%. (Equilibrio de humedad IR a 105 °C)

## Etapas 5 - Dimensionamiento

Los gránulos secos de la etapa 4 se pasaron a través de un tamiz n.º 30. Los gránulos  
20 dimensionados se transfirieron a una bolsa de polietileno con doble revestimiento (capacidad de 2,0 kg).

## Etapas 6 - Mezcla

Se pasó Polyplasdone XL 10 a través de un tamiz n.º 40, se agregó a los gránulos secos de la etapa 5 y se mezcló durante 5 minutos. Se pasó estearato de magnesio a través de un tamiz  
25 n.º 60, se agregó a los gránulos secos de la etapa 5 y se mezcló durante 5 minutos.

## Etapas 7 - Compresión

La mezcla se comprimió con los siguientes parámetros.

|                                   | <b>Formulación 10A</b> | <b>Formulación 10B</b> |
|-----------------------------------|------------------------|------------------------|
| Peso promedio del comprimido (mg) | 520                    | 520                    |
| Tiempo de disolución (segundos)   | 55 - 60                | 20                     |
| Dureza del comprimido (Kg)        | 4 – 5                  | 4 – 5                  |
| LOD (%)                           | 1,5 - 2,0              | 2,5 - 3,0              |

### **Prueba de disolución**

Se realizaron pruebas de disolución para las formulaciones 10A y 10B en las siguientes  
5 condiciones:

#### Formulación 10A

Medio de disolución:

1. Medio de HCl 0,01 N + SLS al 1%.
2. Medio de HCl 0,1 N + SLS al 1%.
- 10 3. Medio de acetato + SLS al 1% a pH 4,5
4. Medio de fosfato + SLS al 1% a pH 6,8

#### Formulación 10B

Medio de disolución:

1. Medio de HCl 0,01 N + SLS al 1%.
- 15 Condiciones de prueba para todos los medios:

Número de comprimidos: 12

Intervalos de tiempo de muestreo: 30, 45 y 60 minutos (formulación 10A)

Intervalos de tiempo de muestreo: 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos (formulación 10B)

Aparato: USP II (paleta)

Volumen: 900 ml

5 Velocidad: 100 rpm

Temperatura:  $37,0 \pm 0,5$  °C

Peso promedio del comprimido para la formulación 10A: 520 mg

Peso promedio del comprimido para la formulación 10B: 520 mg

#### Formulación 10A

| % de disolución        | Medio 1 |        |        | Medio 2 |        |        |
|------------------------|---------|--------|--------|---------|--------|--------|
|                        | 30 min  | 45 min | 60 min | 30 min  | 45 min | 60 min |
| <b>Formulación 10A</b> |         |        |        |         |        |        |
|                        |         |        |        |         |        |        |
| Promedio (%)           | 96,90   | 96,80  | 96,50  | 89,11   | 89,50  | 90,10  |
|                        |         |        |        |         |        |        |

10

| % de disolución        | Medio 3 |        |        | Medio 4 |        |        |
|------------------------|---------|--------|--------|---------|--------|--------|
|                        | 30 min  | 45 min | 60 min | 30 min  | 45 min | 60 min |
| <b>Formulación 10A</b> |         |        |        |         |        |        |
|                        |         |        |        |         |        |        |
| Promedio (%)           | 95,11   | 94,60  | 94,10  | 93,26   | 93,70  | 93,60  |
|                        |         |        |        |         |        |        |

Formulación 10B

| % de<br>disolución         | Medio 1  |           |           |        |           |           |           |
|----------------------------|----------|-----------|-----------|--------|-----------|-----------|-----------|
|                            | 5<br>min | 10<br>min | 15<br>min | 20 min | 30<br>min | 45<br>min | 60<br>min |
| <b>Formulación<br/>10B</b> |          |           |           |        |           |           |           |
|                            |          |           |           |        |           |           |           |
| Promedio (%)               | 98,1     | 99,5      | 100,5     | 101,6  | 102,7     | 103,6     | 105,3     |
|                            |          |           |           |        |           |           |           |

**Pruebas de estabilidad**

Se realizaron pruebas de estabilidad y disolución para la formulación 10A a 40 °C y 75% de  
5 humedad relativa (HR). Los resultados se muestran a continuación.

| <b>Formulación 10A</b>               | <b>Inicio</b>         | <b>1,5 meses</b>      | <b>3 meses</b>        | <b>6 meses</b>        |
|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Ensayo                               | 96,8%                 | 95,5%                 | 94,1%                 | 96,3%                 |
| Impureza<br>desconocida<br>(RT 0,77) | 0,02%                 | 0,01%                 | 0,02%                 | 0,03%                 |
| Impureza<br>desconocida<br>(RT 1,06) | 0,02%                 | 0,02%                 | 0,02%                 | ND                    |
| Impureza<br>desconocida más<br>alta  | 0,02%                 | 0,02%                 | 0,02%                 | 0,03%                 |
|                                      |                       |                       |                       |                       |
| <b>% de disolución<sup>1</sup></b>   |                       |                       |                       |                       |
| Tiempo (min)                         | Promedio<br>(mín-máx) | Promedio<br>(mín-máx) | Promedio<br>(mín-máx) | Promedio<br>(mín-máx) |
| 5                                    | 88 (83-90)            | 22 (16-33)            | 3 (2-5)               | 2 (1-2)               |

|    |            |            |            |            |
|----|------------|------------|------------|------------|
| 10 | 88 (84-90) | 50 (36-73) | 10 (7-16)  | 3 (3-4)    |
| 15 | 88 (87-89) | 72 (61-91) | 18 (13-27) | 6 (5-6)    |
| 20 | 88 (86-88) | 90 *84-94) | 29 (21-41) | 9 (8-10)   |
| 30 | 88 (86-89) | 94 (93-94) | 50 (41-69) | 15 (14-18) |
| 45 | 88 (87-89) | 94 (93-94) | 80 (72-92) | 36 (23-30) |
| 60 | 88 (88-89) | 94 (94-94) | 91 (89-93) | 39 (34-46) |
| 90 | 89 (88-89) | 94 (94-95) | 93 (92-95) | 75 (70-79) |

<sup>1</sup>: HCl 0,01 N + SLS al 1%, 900 ml, 100 RPM, USP II (paleta)

### **Ejemplo 11**

| <b>Ingrediente</b>                                             | <b>Dosis unitaria<br/>(Mg/comprimido)</b> |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                | <b>Formulación 11A</b>                    |
| <b>A - Mezcla en seco</b>                                      |                                           |
| F Melt (D-Manitol,<br>Xilitol, MCC,<br>Crospovidona Fujicalin) | 314,00                                    |
| Aeroperl 300                                                   | 20,00                                     |
| Polyplasdone XL 10                                             | 30,00                                     |
| Gelucire 59/14<br>(Gattefose)                                  | 6,00                                      |
| <b>B - Aglutinante</b>                                         |                                           |
| Compuesto con la<br>Fórmula IA                                 | <b>300,00</b>                             |
| PVPK 29/32                                                     | 18,00                                     |
| Cloruro de metileno                                            | 250 g                                     |
| <b>C - Prelubricación</b>                                      |                                           |
| Polyplasdone XL 10                                             | 29,00                                     |
| <b>D - Lubricación</b>                                         |                                           |
| Estearato de magnesio                                          | 3,00                                      |

## Proceso

### Etapas 1 - Tamizado de ingredientes

F Melt (D-manitol, Xilitol, MCC, Crospovidona Fujicalin), Aeroperl 300, Polyplasdone XL 10, Gelucire 59/14 (Gattefosc) se tamizaron (tamiz n.º 40) y se mezclaron durante 2-3 minutos.

### 5 Etapas 2 - Preparación del aglutinante

Se dividieron 250 gramos de cloruro de metileno en tres partes (150 g, 50 g, 50 g) y se agregaron a diferentes vasos de precipitado de vidrio.

En un matraz, el compuesto con la Fórmula IA se disolvió en 150 g de cloruro de metileno agregando lentamente el compuesto con la Fórmula IA y agitando continuamente para obtener  
10 una solución transparente ligeramente marrón.

En otro matraz con 50 gramos de PVPK 29/32 se disolvieron 50 g de cloruro de metileno para obtener una solución transparente.

La solución de PVPK 29/32 se agregó a la solución del compuesto con la Fórmula IA lentamente con agitación para obtener una solución marrón ligeramente transparente (solución  
15 de aglutinante/API)

### Etapas 3 - Adición del aglutinante

La solución de aglutinante/API de la etapa 2 se agregó lentamente a los ingredientes tamizados y premezclados de la etapa 1 con mezcla continua. La velocidad de adición fue lenta y constante para evitar la formación de grumos. Después de agregar completamente la  
20 solución aglutinante/API, el vaso de precipitado se enjuagó con 50 g de cloruro de metileno y se agregaron los enjuagues al contenido restante y se mezclaron bien para formar una masa húmeda uniforme.

### Etapas 4 - Secado de la masa húmeda

La masa húmeda de la etapa 3 se secó en un FBD a 50 °C durante 20 minutos (flujo de aire  
25 de 20 a 25 cfm). La LOD fue de 1,5 a 2,0%.

### Etapas 5 - Mezcla y lubricación

Los gránulos secos se pasaron a través de una malla n.º 30 y se mezclaron con Polyplasdone XL 10 en una bolsa de plástico durante 2 a 3 minutos. Se agregó estearato de magnesio previamente tamizado (n.º 60) a la mezcla anterior y se mezcló durante 2 minutos en una bolsa de plástico.

## 5 Etapas 6 - Compresión

La mezcla se comprimió con los siguientes parámetros.

|                                   | <b>Formulación 11A</b>           |
|-----------------------------------|----------------------------------|
| Detalles del punzón               | Forma ovalada<br>16,40 x 8,20 mm |
| Peso promedio del comprimido (mg) | 720                              |
| Tiempo de disolución (segundos)   | 20-30                            |
| Dureza del comprimido (kg)        | 4 – 5                            |
| Espesor (mm)                      | 5,5                              |

## **Prueba de disolución**

Se realizaron pruebas de disolución para la formulación 11A en las siguientes condiciones:

## 10 Formulación 11A

Medio de disolución:

1. Medio de HCl 0,01 N + SLS al 1%.
2. Medio de HCl 0,1 N + SLS al 1%.
3. Medio de acetato + SLS al 1% a pH 4,5
- 15 4. Medio de fosfato + SLS al 1% a pH 6,8

Condiciones de prueba para todos los medios:

Número de comprimidos: 12

Intervalos de tiempo de muestreo: 30, 45 y 60 minutos

Aparato: USP II (paleta)

Volumen: 900 ml

5 Velocidad: 100 rpm

Temperatura:  $37,0 \pm 0,5$  °C

Peso promedio del comprimido para la formulación 11A: 720 mg

#### Formulación 11A

| % de disolución        | Medio 1 |        |        | Medio 2 |        |        |
|------------------------|---------|--------|--------|---------|--------|--------|
|                        | 30 min  | 45 min | 60 min | 30 min  | 45 min | 60 min |
| <b>Formulación 11A</b> |         |        |        |         |        |        |
|                        |         |        |        |         |        |        |
| Promedio (%)           | 97,57   | 97,20  | 96,40  | 83,58   | 84,30  | 84,80  |
|                        |         |        |        |         |        |        |

| % de disolución        | Medio 3 |        |        | Medio 4 |        |        |
|------------------------|---------|--------|--------|---------|--------|--------|
|                        | 30 min  | 45 min | 60 min | 30 min  | 45 min | 60 min |
| <b>Formulación 11A</b> |         |        |        |         |        |        |
|                        |         |        |        |         |        |        |
| Promedio (%)           | 96,08   | 96,50  | 96,20  | 96,69   | 101,00 | 98,10  |
|                        |         |        |        |         |        |        |

10

#### **Pruebas de estabilidad**

Se realizaron pruebas de estabilidad y disolución para la formulación 10A a 40 °C y 75% de

humedad relativa (HR). Los resultados se muestran a continuación.

| <b>Formulación 10A</b>             | <b>Inicio</b>      | <b>1,5 meses</b>   | <b>3 meses</b>     | <b>6 meses</b>     |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Ensayo                             | 96,8%              | 95,5%              | 94,1%              | 96,3%              |
| Impureza desconocida (RT 0,27)     | ND                 | 0,00%              | 0,02%              | 0,01%              |
| Impureza desconocida (RT 0,32)     | 0,00%              | 0,00%              | 0,03%              | 0,00%              |
| Impureza desconocida (RT 0,36)     | 0,00%              | 0,00%              | 0,03%              | 0,00%              |
| Impureza desconocida (RT 0,49)     | 0,00%              | 0,00%              | 0,02%              | 0,00%              |
| Impureza desconocida (RT 0,76)     | 0,02%              | 0,02%              | 0,02%              | 0,02%              |
| Impureza desconocida (RT 1,06)     | ND                 | 0,00%              | 0,02%              | 0,02%              |
| Impureza desconocida (RT 2,05)     | 0,00%              | 0,00%              | 0,03%              | 0,00%              |
| Impureza desconocida más alta      | 0,02%              | 0,02%              | 0,03%              | 0,02%              |
|                                    |                    |                    |                    |                    |
| <b>% de disolución<sup>1</sup></b> |                    |                    |                    |                    |
| Tiempo (min)                       | Promedio (mín-máx) | Promedio (mín-máx) | Promedio (mín-máx) | Promedio (mín-máx) |
| 5                                  | 88 (87-89)         | 87 (86-88)         | 81 (79-82)         | 57 (55-61)         |

|    |            |            |            |             |
|----|------------|------------|------------|-------------|
| 10 | 94 (93-95) | 96 (94-96) | 93 (93-94) | 83 (81-85)  |
| 15 | 95 (94-95) | 97 (95-97) | 95 (95-96) | 92 (91-93)  |
| 20 | 93 (93-95) | 97 (95-97) | 96 (95-97) | 96 (95-97)  |
| 30 | 95 (94-95) | 96 (94-98) | 96 (95-97) | 98 (97-99)  |
| 45 | 95 (94-95) | 97 (95-97) | 96 (95-97) | 99 (98-100) |
| 60 | 95 (94-96) | 97 (95-97) | 96 (95-97) | 98 (98-99)  |
| 90 | 95 (94-96) | 97 (95-97) | 97 (96-98) | 99 (98-100) |

<sup>1</sup>: HCl 0,01 N + SLS al 1%, 900 ml, 100 RPM, USP II (paleta)

### **Ejemplo 12**

|                                      | <b>Dosis</b>      |                   |                   |                   |                   |                   |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Ingrediente</b>                   | <b>50 mg</b>      | <b>100 mg</b>     | <b>200 mg</b>     | <b>300 mg</b>     | <b>400 mg</b>     | <b>500 mg</b>     |
|                                      |                   |                   |                   |                   |                   |                   |
| Compuesto con la Fórmula IA          | 50,00             | 100,00            | 200,00            | 300,00            | 400,00            | 500,00            |
| (2-hidroxipropil) beta-ciclodextrina | 375 mg            | 750 mg            | 1500 mg           | 2250 mg           | 3000 mg           | 3750 mg           |
| Agua esterilizada                    | 7,50 ml           | 15,0 ml           | 30,0 ml           | 45,0 ml           | 60,0 ml           | 75,0 ml           |
|                                      |                   |                   |                   |                   |                   |                   |
| <b>Potencia de la dosis</b>          | <b>6,66 mg/ml</b> | <b>6,66 mg/ml</b> | <b>6,66 mg/ml</b> | <b>6,66 mg/ml</b> | <b>6,66 mg/ml</b> | <b>6,66 mg/ml</b> |

### **Proceso**

#### **5 Etapas 1 – Dispensación**

Se pesaron las cantidades necesarias del compuesto con la Fórmula IA y (2-hidroxipropil) beta-ciclodextrina (HPPCD).

#### **Etapas 2 – Mezcla y sonicación**

- Se añadió agua estéril para inyección a la (2-hidroxipropil) beta-ciclodextrina para obtener una solución al 5 % p/v. Se añadió la mitad del volumen de la solución de HPPCD al 5% al compuesto con la Fórmula I, revolviendo constantemente. El material resultante se sonicó durante 15 minutos. Luego se agregó la mitad restante del volumen de la solución de HPPCD al 5% y la suspensión resultante se sonicó durante 15 minutos más.

### Etapas 3 - Agitación

Luego, la suspensión preparada en la etapa 2 se agitó a 900-1200 RPM durante 60 minutos para obtener una suspensión de color blanco a blancuzco.

Mantener una temperatura de 20-25 °C durante todas las etapas del proceso.

- 10 Conservar la suspensión final a 20-25 °C durante no más de 24 horas.

### **Estudios de estabilidad**

#### Formulación 12A

| Tiempo                                  | 0 Hrs<br>(Inicial) | 6 Hrs | 12 Hrs | 18 Hrs | 24 Hrs | Comentarios                            |
|-----------------------------------------|--------------------|-------|--------|--------|--------|----------------------------------------|
| <b>25 ± 2 °C / 60 ± 5% HR – 9 meses</b> |                    |       |        |        |        |                                        |
| Impureza desconocida más alta (%)       | 0,010              | 0,008 | 0,011  | 0,010  | 0,009  | Suspensión de color blanco a blancuzco |
| Total de impurezas (%)                  | 0,024              | 0,028 | 0,025  | 0,019  | 0,017  |                                        |
| Ensayo (% de 6,66 mg/ml)                | 98,1               | 98,0  | 98,2   | 98,1   | 99,5   |                                        |
| <b>30 ± 2 °C / 65 ± 5% HR – 9 meses</b> |                    |       |        |        |        |                                        |
| Impureza desconocida más alta (%)       | 0,013              | 0,011 | 0,015  | 0,011  | 0,012  | Suspensión de color blanco a blancuzco |
| Total de impurezas                      | 0,026              | 0,031 | 0,037  | 0,033  | 0,025  |                                        |

|                                         |                                         |       |       |       |       |                                           |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------------------------------------------|
| (%)                                     |                                         |       |       |       |       |                                           |
| Ensayo<br>(% de 6,66 mg/ml)             | 100,1                                   | 100,6 | 100,6 | 100,3 | 100,3 |                                           |
|                                         |                                         |       |       |       |       |                                           |
|                                         | <b>30 ± 2 °C / 75 ± 5% HR – 6 meses</b> |       |       |       |       |                                           |
| Impureza<br>desconocida más<br>alta (%) | 0,007                                   | 0,007 | 0,008 | 0,009 | 0,006 | Suspensión de color<br>blanco a blancuzco |
| Total de impurezas<br>(%)               | 0,016                                   | 0,012 | 0,013 | 0,014 | 0,010 |                                           |
| Ensayo<br>(% de 6,66 mg/ml)             | 98,5                                    | 98,3  | 99,5  | 99,9  | 99,5  |                                           |

Parámetros de tamaño medio de partícula:  $D_{10} = 3,29 \mu\text{m}$ ,  $D_{50} = 13,2 \mu\text{m}$ ,  $D_{90} = 48,4 \mu\text{m}$

#### Formulación 12B

|                                         |                                         |       |        |        |        |                                           |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-------|--------|--------|--------|-------------------------------------------|
| Tiempo                                  | 0 Hrs<br>(Inicial)                      | 6 Hrs | 12 Hrs | 18 Hrs | 24 Hrs | Comentarios                               |
|                                         | <b>25 ± 2 °C / 60 ± 5% HR – 9 meses</b> |       |        |        |        |                                           |
| Impureza<br>desconocida más<br>alta (%) | 0,010                                   | 0,008 | 0,009  | 0,011  | 0,008  | Suspensión de color<br>blanco a blancuzco |
| Total de impurezas<br>(%)               | 0,016                                   | 0,021 | 0,023  | 0,018  | 0,014  |                                           |
| Ensayo<br>(% de 6,66 mg/ml)             | 100,2                                   | 100,3 | 100,2  | 100,3  | 99,4   |                                           |
|                                         |                                         |       |        |        |        |                                           |
|                                         | <b>30 ± 2 °C / 65 ± 5% HR – 9 meses</b> |       |        |        |        |                                           |
| Impureza<br>desconocida más<br>alta (%) | 0,011                                   | 0,010 | 0,010  | 0,010  | 0,011  | Suspensión de color<br>blanco a blancuzco |
| Total de impurezas                      | 0,027                                   | 0,027 | 0,027  | 0,030  | 0,025  |                                           |

|                                         |                                         |       |       |       |       |                                           |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------------------------------------------|
| (%)                                     |                                         |       |       |       |       |                                           |
| Ensayo<br>(% de 6,66 mg/ml)             | 101,1                                   | 100,4 | 100,7 | 100,9 | 100,7 |                                           |
|                                         |                                         |       |       |       |       |                                           |
|                                         | <b>30 ± 2 °C / 75 ± 5% HR – 6 meses</b> |       |       |       |       |                                           |
| Impureza<br>desconocida más<br>alta (%) | 0,008                                   | 0,007 | 0,007 | 0,007 | 0,007 | Suspensión de color<br>blanco a blancuzco |
| Total de impurezas<br>(%)               | 0,019                                   | 0,013 | 0,012 | 0,014 | 0,013 |                                           |
| Ensayo<br>(% de 6,66 mg/ml)             | 99,7                                    | 99,7  | 100,0 | 99,8  | 100,0 |                                           |

Parámetros de tamaño medio de partícula:  $D_{10} = 3,00 \mu\text{m}$ ,  $D_{50} = 10,9 \mu\text{m}$ ,  $D_{90} = 31,5 \mu\text{m}$

#### Formulación 12C

| Tiempo                                  | 0 Hrs<br>(Inicial)                      | 6 Hrs | 12 Hrs | 18 Hrs | 24 Hrs | Comentarios                               |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-------|--------|--------|--------|-------------------------------------------|
|                                         | <b>25 ± 2 °C / 60 ± 5% HR – 9 meses</b> |       |        |        |        |                                           |
| Impureza<br>desconocida más<br>alta (%) | 0,007                                   | 0,007 | 0,006  | 0,014  | 0,006  | Suspensión de color<br>blanco a blancuzco |
| Total de impurezas<br>(%)               | 0,021                                   | 0,013 | 0,011  | 0,028  | 0,016  |                                           |
| Ensayo<br>(% de 6,66 mg/ml)             | 99,6                                    | 100,0 | 100,6  | 100,1  | 100,3  |                                           |
|                                         |                                         |       |        |        |        |                                           |
|                                         | <b>30 ± 2 °C / 65 ± 5% HR – 9 meses</b> |       |        |        |        |                                           |
| Impureza<br>desconocida más<br>alta (%) | 0,012                                   | 0,014 | 0,011  | 0,008  | 0,011  | Suspensión de color<br>blanco a blancuzco |
| Total de impurezas                      | 0,030                                   | 0,036 | 0,024  | 0,015  | 0,019  |                                           |

|                                         |                                         |       |       |       |       |                                           |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------------------------------------------|
| (%)                                     |                                         |       |       |       |       |                                           |
| Ensayo<br>(% de 6,66 mg/ml)             | 100,6                                   | 100,3 | 99,5  | 100,3 | 100,5 |                                           |
|                                         |                                         |       |       |       |       |                                           |
|                                         | <b>30 ± 2 °C / 75 ± 5% HR – 6 meses</b> |       |       |       |       |                                           |
| Impureza<br>desconocida más<br>alta (%) | 0,008                                   | 0,006 | 0,009 | 0,006 | 0,009 | Suspensión de color<br>blanco a blancuzco |
| Total de impurezas<br>(%)               | 0,014                                   | 0,017 | 0,015 | 0,017 | 0,016 |                                           |
| Ensayo<br>(% de 6,66 mg/ml)             | 99,6                                    | 99,6  | 100,0 | 99,9  | 99,9  |                                           |

Parámetros de tamaño medio de partícula:  $D_{10} = 2,91 \mu\text{m}$ ,  $D_{50} = 12,2 \mu\text{m}$ ,  $D_{90} = 44,3 \mu\text{m}$ .

Todas las referencias, solicitudes de patente y patentes citadas en la presente se incorporan en su totalidad mediante referencia.