



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 725**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/553** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07811314 .9**

96 Fecha de presentación : **14.08.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2054040**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.05.2009**

54 Título: **Método para elaborar dispersiones sólidas de midostaurina.**

30 Prioridad: **16.08.2006 US 822556 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**12.08.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**12.08.2011**

73 Titular/es: **Novartis AG.**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es: **Ghosh, Indrajit;**  
**Snyder, Jennifer;**  
**Tong, Wei-Qin y**  
**Vippagunta, Sudha**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 363 725 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Método para elaborar dispersiones sólidas de midostaurina

### Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a un método para convertir el estado físico de un compuesto terapéutico escasamente soluble en agua, por ejemplo, a fin de fabricar una dispersión sólida. Específicamente, el método de la invención facilita el cambio de un compuesto de midostaurina de un estado altamente cristalino a un estado amorfo.

### Antecedentes de la invención

10 Existen muchos compuestos terapéuticos escasamente solubles en agua en un estado físico que es altamente cristalino. Adicionalmente, tales compuestos terapéuticos altamente cristalinos a menudo tienen altos puntos de fusión. Convertir el estado físico de tal compuesto terapéutico a un estado amorfo permite tanto una mayor solubilidad como una disolución más rápida del compuesto terapéutico. Esto, así, puede incrementar la biodisponibilidad del fármaco.

W02006048296 se refiere a formas cristalinas y amorfas de midostaurina y a composiciones que comprenden las mismas.

15 Se han usado diversos métodos para alcanzar un estado amorfo que dé como resultado que el compuesto terapéutico se disperse molecularmente en un vehículo inerte, típicamente un polímero. Tales métodos incluyen evaporación del disolvente, secado por pulverización y fusión hasta una masa fundida. No todos estos procedimientos son ideales para convertir el compuesto terapéutico altamente cristalino hasta un estado amorfo. Algunos métodos pueden dar como resultado un producto que revierte, o se recristaliza, al estado cristalino. Otros métodos utilizan disolventes orgánicos que pueden no ser deseables debido a razones medioambientales y de seguridad.

20 De particular interés es la extrusión en estado fundido que usa una extrusora de doble tornillo para combinar un compuesto terapéutico con un vehículo inerte para formar una dispersión sólida. Típicamente, la extrusora de doble tornillo se calienta para facilitar la mezcladura del compuesto terapéutico con el vehículo. A veces, calentar una extrusora de fusión hasta una temperatura por encima del punto de fusión de un compuesto terapéutico puede no ser adecuado ya que la temperatura podría exceder el punto de fusión del vehículo, haciendo así que el vehículo se descomponga. Adicionalmente, algunos compuestos terapéuticos pueden descomponerse cuando se funden.

25 Así, hay una necesidad de un procedimiento que permita el uso de extrusión en estado fundido para convertir el estado físico de un compuesto terapéutico de altamente cristalino a amorfo que es particularmente apropiado para compuestos terapéuticos que tienen un alto punto de fusión y/o un atributo para descomponerse cerca de o en su punto de fusión. Esta invención se dirige a tal necesidad al utilizar un procedimiento de extrusión en estado fundido que incorpora un agente solubilizante. Este agente solubilizante permite que la temperatura de procesamiento para un compuesto terapéutico se disminuya a fin de conservar la integridad del compuesto terapéutico mientras que permite que el estado físico del compuesto terapéutico cambie de cristalino a amorfo. Además, tener tal procedimiento expande las posibilidades de formulación, ya que vehículos o polímeros que normalmente se descompondrían a temperaturas altas pueden usarse subsiguientemente proporcionando una mayor flexibilidad para el formulador farmacéutico.

### Sumario de la invención

40 Se ofrece en la presente invención un método para elaborar una dispersión sólida que es particularmente útil para compuestos terapéuticos de alto punto de fusión (es decir, mayor que o igual a 200°C) y/o compuestos terapéuticos que son térmicamente lábiles. El procedimiento comprende las etapas de combinar tal compuesto terapéutico con un vehículo y un agente solubilizante para formar una mezcla; subsiguientemente procesar la mezcla en una extrusora con calor, y extruir la mezcla para formar un producto extruido. Durante el procesamiento en la extrusora de fusión, el agente solubilizante facilita la conversión del estado físico del compuesto terapéutico desde cristalino a amorfo, a una temperatura de procesamiento reducida. Esta conversión a un estado amorfo permite la formación de una dispersión sólida que comprende el compuesto terapéutico previamente cristalino.

45 En una realización adicional de la presente invención, el procedimiento usa un poloxámero, especialmente poloxámero 188, como el agente solubilizante. La extrusora de fusión se calienta hasta una temperatura de 50°C a 175°C o más particularmente de 150°C a 170°C.

**Breve Descripción de los Dibujos**

Los dibujos adjuntos, que se incorporan en y constituyen parte de la memoria descriptiva, ilustran una realización ejemplar de la presente invención.

5 La FIG.1 representa un gráfico que muestra dos diagramas de difracción de rayos X del polvo de una mezcla física de los constituyentes ejemplares de la Tabla 2 en comparación con una dispersión sólida de los mismos constituyentes; y

la FIG. 2 representa un gráfico que muestra los diagramas de difracción de rayos X del polvo respectivos para los constituyentes individuales de la Tabla 2 y la mezcla física de los mismos.

**Descripción Detallada de la Invención**

10 La presente invención se refiere a un procedimiento de extrusión en estado fundido para elaborar una dispersión sólida de un compuesto terapéutico escasamente soluble, de alto punto de fusión, cristalino y/o térmicamente lábil, a saber midostaurina, en un vehículo inerte con un agente solubilizante al usar una extrusora de fusión, por ejemplo una extrusora de doble tornillo. Particularmente útiles como los agentes solubilizantes son copolímeros de bloques, por ejemplo, copolímeros de bloques sintéticos no iónicos de óxido de etileno y óxido de propileno, es decir, un poloxámero. Alternativamente, los agentes solubilizantes también pueden incluir otros tensioactivos además de la clase de copolímeros de bloques mencionada anteriormente.

Según se usa en la presente memoria, el término "composición farmacéutica" significa una mezcla que contiene un compuesto terapéutico que ha de administrarse a un mamífero, p. ej., un ser humano, a fin de prevenir, tratar o controlar una enfermedad o dolencia particular que afecte al mamífero.

20 Según se usa en la presente memoria, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico correcto, adecuados para entrar en contacto con tejidos de animales, especialmente seres humanos, sin excesivas toxicidad, irritación, respuesta alérgica y otras complicaciones problemáticas en consonancia con una relación beneficio/riesgo razonable.

25 Según se usa en la presente memoria, el término "escasamente soluble" se refiere a ligeramente soluble o muy ligeramente soluble, según se define por la Farmacopea de EE. UU., p. ej., de aproximadamente 100 a 10.000 partes de disolvente requeridas para una parte de soluto.

30 Según se usa en la presente memoria, el término "cristalino" o "forma cristalina" significa que tiene un estado físico que es una disposición tridimensional regular de átomos, iones, moléculas o conjuntos moleculares. Las formas cristalinas tienen disposiciones reticulares de bloques de construcción llamados unidades asimétricas que están dispuestos de acuerdo con simetrías bien definidas en celdas unitarias que se repiten en tres dimensiones. En contraste, el término "amorfo" o "forma amorfa" se refiere a una estructura desorganizada (no ordenada). El estado físico de un compuesto terapéutico puede determinarse mediante técnicas ejemplares tales como difracción de rayos X, microscopía de luz polarizada y/o calorimetría de exploración diferencial.

35 Según se usa en la presente memoria, el término compuesto terapéutico "térmicamente lábil" se refiere a un compuesto terapéutico que sufre degradación o descomposición espontánea cuando el compuesto terapéutico se calienta a, por encima de o cerca de su punto de fusión.

Según se usa en la presente memoria, el término "alto punto de fusión" se refiere a un punto de fusión o el punto más bajo en un intervalo de fusión que es mayor que o igual a 200°C.

40 El compuesto o los compuestos terapéuticos están presentes en las composiciones farmacéuticas de la presente invención en una cantidad o concentración terapéuticamente eficaz. Tal cantidad o concentración terapéuticamente eficaz es conocida para un experto normal en la técnica ya que la cantidad o concentración varía con el compuesto terapéutico que se usa y la indicación a la que se dirige. Por ejemplo, de acuerdo con la presente invención, el compuesto terapéutico puede estar presente en una cantidad en peso de aproximadamente 0,05% a

45 aproximadamente 99% en peso de la composición farmacéutica. En una realización, el compuesto terapéutico puede estar presente en una cantidad en peso de aproximadamente 10% a aproximadamente 95% en peso de la composición farmacéutica.

50 Según se usa en la presente memoria, el término "vehículo" se refiere a una matriz farmacéuticamente aceptable adecuada para formar una dispersión sólida o molecular del compuesto terapéutico. Particularmente útiles como vehículos son polímeros o mezclas de polímeros. Tipos de polímeros incluyen, pero no se limitan a, polímeros

solubles en agua, hinchables en agua e insolubles en agua y combinaciones de los precedentes.

Ejemplos de polímeros incluyen, pero no se limitan a:

- homopolímeros y copolímeros de N-vinil-lactamas, p. ej., homopolímeros y copolímeros de N-vinilpirrolidona (p. ej., polivinilpirrolidona), copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo o propionato de vinilo;
- 5 ésteres celulósicos y éteres celulósicos (p. ej., metilcelulosa y etilcelulosa), hidroxialquilcelulosas (p. ej., hidroxipropilcelulosa), hidroxialquilalquilcelulosas (p. ej., hidroxipropilmetilcelulosa), ftalatos de celulosa (p. ej., acetato-ftalato de celulosa y ftalato de hidroxilpropilmetilcelulosa) y succinatos de celulosa (p. ej., succinato de hidroxipropilmetilcelulosa o acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa);
- 10 poli(óxidos de alquileo) de alto peso molecular tales como poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno;
- poliacrilatos y polimetacrilatos (p. ej., copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de butilo/metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, poli(acrilatos de hidroxialquilo), poli(metacrilatos de hidroxialquilo));
- poliacrilamidas;
- 15 polímeros de acetato de vinilo tales como copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico, poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado;
- poli(alcohol vinílico); y
- oligo- y polisacáridos tales como carragenanos, galactomananos y goma de xantano, o mezclas de uno o más de los mismos.
- 20 Vehículos útiles particulares son aquellos con bajas temperaturas de transición vítrea (es decir, T<sub>g</sub>). Ejemplos of vehículos con bajas temperaturas de transición vítrea incluyen, pero no se limitan a, PVP K30, PVP K17 y PVP/VA.
- Junto con el polímero, el vehículo puede contener otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo plastificantes.
- 25 Según se usa en la presente memoria, el término "plastificante" se refiere a un material que puede incorporarse en la composición farmacéutica a fin de disminuir la temperatura de transición vítrea y la viscosidad en estado fundido de un polímero al incrementar el volumen libre entre cadenas de polímero. Los plastificantes, por ejemplo, incluyen, pero no se limitan a, agua; ésteres de citrato (p. ej., citrato de trietilo, triacetina); poli(óxidos de alquileo) de bajo peso molecular (p. ej., poli(etilenglicoles), poli(propilenglicoles), poli(etilen/propilenglicoles)); glicerol, pentaeritritol, monoacetato, diacetato o triacetato de glicerol; propilenglicol; dietilsulfosuccinato sódico; y el propio compuesto terapéutico. El plastificante puede estar presente en una concentración de aproximadamente 0% a 15%, p. ej., de 0,5% a 5% en peso de la composición farmacéutica. Ejemplos de plastificantes también pueden encontrarse en The Handbook of Pharmaceutical Additives, Ash et ál., Gower Publishing (2000).
- 30 Según se usa en la presente memoria, el término "solubilizante" se refiere a un material capaz de solubilizar o solubilizar parcialmente el compuesto terapéutico y/o el polímero. Particularmente útiles como solubilizantes son los tensioactivos. El término "tensioactivo", según se usa en la presente memoria, puede incluir tensioactivos no iónicos, tensioactivos aniónicos y similares, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos.
- 35 Particularmente útiles como solubilizante son copolímeros de bloques sintéticos no iónicos solubles en agua, tales como copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno. El término genérico para tales copolímeros es poloxámero. Según se usa en la presente memoria, el término "un poloxámero" se refiere a al menos un polímero que tiene la fórmula: HO(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>a</sub>(C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O)<sub>b</sub>(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O)<sub>a</sub>H en la que "a" y "b" indican el número de unidades de polioxietileno y polioxipropileno, respectivamente. Ejemplos de poloxámeros se muestran en la siguiente Tabla 1 con sus valores de "a" y "b" respectivos para insertar en la fórmula mencionada anteriormente:
- 40

Tabla 1

poloxámero 105	a = 11	b = 16
poloxámero 108	a = 46	b = 16
poloxámero 122	a = 5	b = 21
poloxámero 123	a = 7	b = 21
poloxámero 124	a = 11	b = 21
poloxámero 181	a = 3	b = 30
poloxámero 182	a = 8	b = 30
poloxámero 183	a = 10	b = 30
poloxámero 184	a = 13	b = 30
poloxámero 185	a = 19	b = 30
poloxámero 188	a = 75	b = 30
poloxámero 212	a = 8	b = 35
poloxámero 215	a = 24	b = 35
poloxámero 217	a = 52	b = 35
poloxámero 231	a = 16	b = 39
poloxámero 234	a = 22	b = 39

poloxámero 235	a = 27	b = 39
poloxámero 237	a = 62	b = 39
poloxámero 238	a = 97	b = 39
poloxámero 282	a = 10	b = 47
poloxámero 284	a = 21	b = 47
poloxámero 288	a = 122	b = 47
poloxámero 331	a = 7	b = 54
poloxámero 333	a = 20	b = 54
poloxámero 334	a = 31	b = 54
poloxámero 335	a = 38	b = 54
poloxámero 338	a = 128	b = 54
poloxámero 401	a = 6	b = 67
poloxámero 402	a = 13	b = 67
poloxámero 403	a = 21	b = 67
poloxámero 407	a = 98	b = 67

Un ejemplo de un poloxámero particularmente útil es el poloxámero 188 que está disponible comercialmente como PLURONIC F68 de BASF (Mt. Olive, New Jersey).

- 5 Según se usa en la presente memoria, el término "granulación en estado fundido" se refiere a un procedimiento ejemplar para formar una dispersión molecular del compuesto terapéutico previamente altamente cristalino y/o térmicamente lábil. El procesamiento se consigue mediante el uso de una extrusora.

En general, una extrusora incluye un tornillo o tornillos giratorios dentro de un cilindro estacionario con una boquilla opcional situada en un extremo del cilindro. A lo largo de toda la longitud del tornillo, se proporciona una mezcla distributiva de los materiales (p. ej., el compuesto terapéutico, el retardador de la liberación y cualesquiera otros excipientes necesarios) mediante la rotación del tornillo o los tornillos dentro del cilindro. Conceptualmente, la extrusora puede dividirse en tres secciones: una sección de alimentación; una sección de calentamiento y una sección de dosificación. En la sección de alimentación, las materias primas se alimentan a la extrusora, p. ej. desde una tolva. Las materias primas pueden añadirse directamente a la tolva sin la necesidad de un disolvente. En la sección de calentamiento, las materias primas se calientan hasta una temperatura particular necesaria para el procesamiento. La temperatura de procesamiento no supera la temperatura de degradación de los materiales. Por ejemplo, el poloxámero 188 tiene una temperatura de degradación de 175°C. La temperatura de procesamiento puede variar de aproximadamente 50°C a aproximadamente 175°C, p. ej., de 150°C a aproximadamente 170°C. Después de la sección de calentamiento hay una sección de dosificación en la que los materiales mezclados se extruyen opcionalmente a través de una boquilla en una conformación particular. Tipos de extrusoras particularmente útiles en la presente invención son extrusoras de un solo tornillo o de doble tornillo. Tales equipo y técnicas usados para elaborar la composición farmacéutica mediante extrusión se han establecido y son bien conocidos en la técnica anterior. Véase, p. ej., Jorg Breitenbach, Melt extrusion: from process to drug delivery technology, 54 EUR. J. OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS 107-17 (2002). Véanse además, p. ej., las Patentes de EE. UU. N° 4.801.460, 5.456.923, 5.700.410 y 5.945.127.

La fabricación de las dispersiones sólidas de la presente invención comienza con la combinación del compuesto terapéutico junto con el solubilizante, el plastificante opcional y el vehículo usando extrusión en estado fundido para formar un producto extruido. El solubilizante, p. ej., puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 40% en peso de la composición del producto extruido, p. ej., de aproximadamente 10% a aproximadamente 35%, p. ej., de aproximadamente 25% a aproximadamente 30%. De forma similar, el compuesto terapéutico puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 50% en peso de la composición del producto extruido, p. ej., de aproximadamente 5% a aproximadamente 40%, p. ej., de aproximadamente 10% a aproximadamente 20%. El calentamiento y la mezclado del compuesto terapéutico y el vehículo para formar un producto extruido se efectúan mediante el uso de una extrusora. El vehículo, p. ej., puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 99% en peso de la composición. A diferencia de los gránulos elaborados durante un procedimiento de granulación en húmedo, el procedimiento de extrusión en estado fundido de la presente invención no requiere un fluido de granulación, por ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol o acetona, durante el procedimiento de granulación.

El producto extruido, por ejemplo, se muele subsiguientemente en gránulos que forman la fase interna de la composición farmacéutica. Un experto normal en la técnica apreciará el tamaño de partícula necesario del gránulo que sea necesario para la composición farmacéutica particular que se formule. Por ejemplo, tamaños de partícula adecuados incluyen aquellos de menos de o iguales a 1.000 µm, 750 µm, 500 µm o 250 µm. Alternativamente, el producto extruido puede moldearse directamente en tabletas, cortarse en multipartículas o procesarse en cualesquiera otras formas que son conocidas para un experto normal en la técnica.

Los gránulos resultantes son, por ejemplo, partículas del compuesto terapéutico embebidas, substancialmente embebidas en, revestidas, continuamente o discontinuamente, por el retardador de la liberación.

Los gránulos resultantes son, por ejemplo, partículas del compuesto terapéutico revestidas o substancialmente revestidas por el excipiente de granulación o, alternativamente, partículas del compuesto terapéutico embebidas o substancialmente embebidas con o dentro del excipiente de granulación.

Una vez que se obtienen los gránulos, los gránulos pueden formularse en formas orales, p. ej., formas de dosificación oral sólidas, tales como tabletas, píldoras, grageas, caplets, cápsulas o saquitos, al añadir excipientes convencionales adicionales que comprenden una fase externa de la composición farmacéutica. La fase externa de la composición farmacéutica también puede comprender un compuesto terapéutico adicional. Tales formas de dosificación oral sólidas, p. ej., son formas de dosificación oral unitarias. Ejemplos de tales excipientes incluyen, pero no se limitan a, retardadores de la liberación, plastificantes, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, estabilizantes, cargas y diluyentes. Un experto normal en la técnica puede seleccionar uno o más de los excipientes mencionados anteriormente con respecto a las propiedades deseadas particulares de la forma de dosificación oral sólida mediante experimentación habitual y sin un trabajo excesivo. La cantidad de cada excipiente usado puede variar dentro de intervalos convencionales en la técnica. Las siguientes referencias divulgan técnicas y excipientes usados para formular formas de dosificación oral. Véanse *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4ª edición, Rowe et ál., Eds., American Pharmaceuticals Association (2003); y *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 20ª edición, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2003).

Ejemplos de desintegrantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, almidones; arcillas; celulosas; alginatos; gomas; polímeros reticulados, p. ej., polivinilpirrolidona o crospovidona reticuladas, p. ej., POLIPLASDONE XL de International Specialty Products (Wayne, NJ); carboximetilcelulosa sódica o croscarmelosa sódica reticuladas, p. ej., AC-DI-SOL de FMC; y carboximetilcelulosa cálcica reticulada; polisacáridos de soja; y goma guar. El desintegrante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0% a aproximadamente 10% en peso de la composición. En una realización, el desintegrante está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% to aproximadamente 1,5% en peso de la composición.

Ejemplos de aglutinantes farmacéuticamente aceptable incluyen, pero no se limitan a, almidones; celulosas y derivados de las mismas, por ejemplo, celulosa microcristalina, p. ej., AVICEL PH de FMC (Filadelfia, PA), hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxilpropilmetilcelulosa METHOCEL de Dow Chemical Corp. (Midland, MI); sacarosa; dextrosa; jarabe de maíz; polisacáridos; y gelatina. El aglutinante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0% a aproximadamente 50%, p. ej., 10-40% en peso de la composición.

Ejemplos de lubricantes farmacéuticamente aceptables y deslizantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sílice coloidal, trisilicato magnésico, almidones, talco, fosfato cálcico tribásico, estearato magnésico, estearato de aluminio, estearato cálcico, carbonato magnésico, óxido de magnesio, polietilenglicol, celulosa en polvo y celulosa microcristalina. El lubricante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0% to aproximadamente 10% en peso de la composición. En una realización, el lubricante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,5% en peso de la composición. El deslizante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso.

Ejemplos de cargas farmacéuticamente aceptables y diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, azúcar glas, azúcar compresible, dextratos, dextrina, dextrosa, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, sorbitol; sacarosa y talco. La carga y/o el diluyente, p. ej., pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 15% a aproximadamente 40% en peso de la composición.

5 La mezcla se calienta hasta una temperatura o temperaturas menores que la temperatura de fusión del compuesto terapéutico, y la del solubilizante. A medida que se está calentando la mezcla, también está siendo amasada por el tornillo o los tornillos de la extrusora. La mezcla se mantiene a la temperatura elevada y se agrega durante un tiempo suficiente para formar un producto granulado. Después, la mezcla se transporta por toda la longitud del cilindro, se obtiene un producto granulado (que es el producto extruido), y la mezcla granulada se enfría.

10 Después de enfriar, el producto extruido puede molerse y tamizarse subsiguientemente a través de un tamiz. Los gránulos (que constituyen la fase interna de la composición farmacéutica) se combinan a continuación con excipientes para formas de dosificación oral sólidas (la fase externa de la composición farmacéutica), es decir, cargas, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, etc. La mezcla combinada puede agregarse adicionalmente, p. ej., a través de un mezclador en V, y subsiguientemente comprimirse o moldearse en una tableta, por ejemplo una tableta monolítica, o encapsularse mediante una cápsula.

15 Una vez que se obtienen las tabletas, pueden revestirse opcionalmente con un revestimiento funcional o no funcional como es conocido en la técnica. Ejemplos de técnicas de revestimiento incluyen, pero no se limitan a, revestimiento de azúcar, revestimiento de película; microencapsulación y revestimiento por compresión. Tipos de revestimientos incluyen, pero no se limitan a, revestimiento entérico, revestimientos de liberación sostenida, revestimientos de liberación controlada.

La utilidad de todas las composiciones farmacéuticas de la presente invención puede observarse en pruebas clínicas estándar en, por ejemplo, indicaciones conocidas de dosificaciones de fármaco que dan niveles en sangre terapéuticamente eficaces del compuesto terapéutico; por ejemplo usando dosificaciones en el intervalo de 2,5 - 250 mg de compuesto terapéutico al día para un mamífero de 75 kg, p. ej., adulto y en modelos animales estándar.

25 La presente invención proporciona un método de tratamiento de un sujeto que sufre una enfermedad, dolencia o trastorno tratable con un compuesto terapéutico, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de la presente invención a un sujeto que necesite tal tratamiento.

30 Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no sirven para limitar el alcance de la invención descrita en la presente memoria. Los ejemplos están destinados solamente a sugerir un método para poner en práctica la presente invención.

Un ejemplo de un compuesto terapéutico escasamente soluble en agua apropiado para la presente invención es midostaurina que es un inhibidor de proteína quinasa C. Este compuesto cristalino tiene un alto punto de fusión de aproximadamente 260°C, y el compuesto se descompone al fundirse. Además, el compuesto es sensible a la luz y se oxida

35 **Tabla 2**

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje (p/p)</u>
midostaurina	10%
polivinilpirrolidona	40%
poloxámero 188	40%
Sorbitol	10%
Total	100%

40 Los ingredientes de la Tabla 2 se pesan y se ponen en un mortero con brazo en el que se mezclan suavemente durante un minuto formando una mezcla. Subsiguientemente, la mezcla se transfiere a la sección de alimentación, o tolva, de una extrusora de doble tornillo. Una extrusora de doble tornillo adecuada es la Haake MiniLab Micro Compounds Product # 557-2200 disponible de Thermo Electron Corp. (Waltham, Massachusetts). Esta extrusora tiene una sola zona para la mezcladura. La extrusora se calienta hasta una temperatura de 150°C. El material

recorre la extrusora con un tiempo de permanencia de aproximadamente dos minutos.

El producto extruido resultante es semisólido con una temperatura aproximada de 100°. Para solidificar rápidamente el producto extruido, se pone en un congelador. Sin embargo, también puede usar enfriamiento al aire para solidificar el producto extruido. Subsiguientemente, el producto extruido se muele y es adecuado para la prueba analítica.

5

La FIG. 1 muestra dos diagramas de difracción de rayos X del polvo de una mezcla física de los ingredientes de la Tabla 2 en comparación con una dispersión sólida producida mediante el procedimiento inventivo de la presente invención usando los mismos ingredientes. La FIG. 2 proporciona una comparación ya que se muestran los diagramas de PXRD de los ingredientes individuales. La FIG. 2 muestra la mezcla física, midostaurina, plastificante (es decir, sorbitol), solubilizante (es decir, poloxámero 188) y vehículo (es decir, polivinilpirrolidona). En el diagrama de la dispersión sólida de la FIG. 1, la midostaurina es amorfa ya que no hay picos agudos. En cambio, hay un halo que muestra la formación del compuesto terapéutico amorfo.

10



**REIVINDICACIONES**

1. Un método para elaborar una dispersión sólida que comprende las etapas de:
  - combinar midostaurina con un vehículo y un agente solubilizante para formar una mezcla;
  - procesar dicha mezcla en una extrusora mientras se calienta dicha mezcla; y
  - 5 extruir dicha mezcla para formar un producto extruido, en el que dicha midostaurina en dicho producto extruido está en un estado amorfo.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además la etapa de comprimir dicho producto extruido para formar una forma de dosificación oral sólida.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho agente solubilizante es un poloxámero.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicho poloxámero es poloxámero 188.
- 10 5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho calentamiento es de una temperatura de 50°C a 175°C.
6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicho calentamiento es de una temperatura de 150°C a 170°C.
- 15 7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho agente solubilizante está presente en dicha mezcla de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% en peso de la mezcla.
8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha mezcla comprende además un plastificante.
9. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho plastificante es sorbitol.
10. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto terapéutico tiene un punto de fusión igual a o mayor que 200°C.

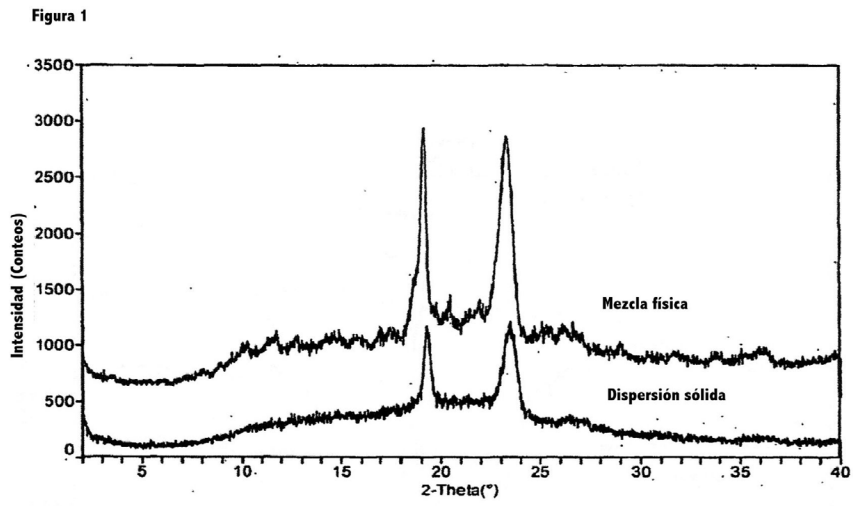


Figura 2

