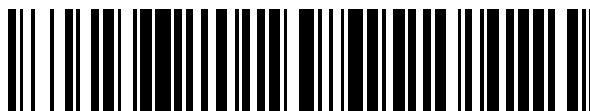


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 860**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2010 E 10742875 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2440177**

54 Título: **Forma de dosificación farmacéutica para administración oral de un inhibidor de la familia de Bcl-2**

30 Prioridad:

08.06.2009 US 185130 P

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

24.11.2015

73 Titular/es:

**ABBOTT GMBH & CO. KG (100.0%)
Max-Planck-Ring 2
65205 Wiesbaden, DE**

72 Inventor/es:

**PACKHAEUSER, CLAUDIA;
STEIGER, NORBERT;
LIEPOLD, BERND;
KOSTELAC, DRAZEN y
KNOBLOCH, MARTIN**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 551 860 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

Forma de dosificación farmacéutica para administración oral de un inhibidor de la familia de Bcl-2**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica para la administración oral de los inhibidores de la familia de Bcl-2, un método para preparar la forma de dosificación y un método para tratar trastornos proliferativos.

10

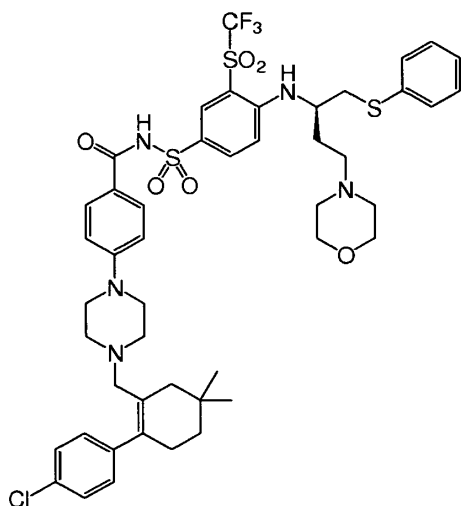
Antecedentes

Las proteínas de la familia de Bcl-2, p. ej., Bcl-2, Bcl-xL y Mcl-1, permiten a las células evadir la apoptosis. Estas proteínas están implicadas en el cáncer y otras enfermedades proliferativas. A menudo son reguladas al alza en las células cancerosas, donde secuestran y neutralizan las proteínas proapoptóticas, permitiendo así la supervivencia de las células cancerosas a pesar de la presencia de señales desencadenantes de apoptosis. Por consiguiente los inhibidores de las proteínas de la familia de Bcl-2 son candidatos útiles para la terapia del cáncer. Se han descrito varios inhibidores, por ejemplo en el documento WO 2007/040650.

15

20

Un inhibidor de la familia Bcl-2 preferido es N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenil-sulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida (ABT-263), cuya preparación se describe en el documento US 2007/0027135. La estructura molecular de ABT-263 se representa a continuación:



25

Desafortunadamente, las formas cristalinas de estos compuestos se caracterizan por una mala solubilidad más o menos pronunciada en líquidos acuosos que afecta a su velocidad de disolución y biodisponibilidad. Una medida de la utilidad potencial de una forma de dosificación oral de un agente farmacéutico es la biodisponibilidad observada después de la administración oral de la forma de dosificación. Varios factores pueden afectar a la biodisponibilidad de un fármaco cuando se administra por vía oral. Estos factores incluyen la solubilidad en agua, la absorción del fármaco a través del tracto gastrointestinal, la concentración de la dosis y el efecto de primer paso. La solubilidad en agua es uno de los más importantes de estos factores.

30

35

Por una variedad de razones, tales como la conformidad del paciente y el enmascaramiento del sabor, una forma de dosificación sólida se prefiere generalmente a una forma de dosificación líquida. En la mayoría de casos, sin embargo, las formas de dosificación sólidas orales de un fármaco proporcionan una biodisponibilidad menor que las soluciones orales del fármaco.

40

Ha habido intentos de mejorar la biodisponibilidad proporcionada por las formas de dosificación sólidas mediante la formación de soluciones sólidas de fármacos. Las soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos debido a que los componentes forman en ellas fácilmente soluciones líquidas cuando entran en contacto con un medio líquido tal como los jugos gástricos. La facilidad de disolución puede atribuirse al menos en parte al hecho de que la energía requerida para la disolución de los componentes de una solución sólida es menor que la requerida para la disolución de los componentes de una fase sólida cristalina o microcristalina. Es, sin embargo, importante que el fármaco liberado a partir de la solución sólida permanezca solubilizado en agua en los fluidos acuosos del tracto gastrointestinal; de lo contrario, el fármaco puede precipitar en el tracto gastrointestinal, dando como resultado una

45

baja biodisponibilidad.

El documento WO 01/00175 describe formas de dosificación farmacéuticas mecánicamente estables que son soluciones sólidas de ingredientes activos en una matriz de agente auxiliar. La matriz contiene un homopolímero o un copolímero de N-vinilpirrolidona y un agente tensioactivo líquido o semisólido.

El documento WO 00/57854 describe formas de dosificación farmacéuticas mecánicamente estables para administración peroral que contienen al menos un compuesto activo, al menos un agente auxiliar formador de matriz termo-moldeable plásticamente y más de 10% y hasta 40% en peso de una sustancia tensioactiva que tiene una HLB de entre 2 y 18, es líquida a 20°C, o tiene un punto de goteo entre 20°C y 50°C.

El documento US 2005/0208082 describe una composición de solubilización que comprende una mezcla de vitamina E TPGS y ácido linoleico. La composición solubilizante se utiliza para dispersar un lipófilo en una fase acuosa. El lipófilo puede ser un lipófilo terapéuticamente eficaz tal como vitaminas lipófilas, coenzima Q10, carotenoides, ácido alfa-lipoico o ácidos grasos esenciales.

El documento US 2005/0236236 describe composiciones farmacéuticas para la administración de fármacos hidrófobos, en particular esteroides. Las composiciones farmacéuticas incluyen un fármaco hidrófobo, una sustancia de vitamina E y un tensioactivo. La referencia reivindica un efecto sinérgico entre el fármaco hidrófobo y la sustancia de vitamina E.

Compendio

Debido a la presencia de un grupo sulfanilo en su estructura molecular, ABT-263 es propenso a la oxidación a sulfóxidos que no conservan el efecto terapéutico de ABT-263. Por estas razones, se han preparado inmediatamente antes de su uso soluciones líquidas orales de ABT-263.

Los autores de la presente invención han encontrado ahora que una dispersión sólida de ABT-263 y al menos un polímero farmacéuticamente aceptable no sólo muestra una biodisponibilidad adecuada después de la administración oral, sino también da como resultado una forma de dosificación lista para su uso, estable al almacenamiento. Bastante sorprendentemente, en las dispersiones sólidas de la molécula de ABT-263, a pesar de su estado amorfo esencialmente no cristalino, es en gran parte resistente a la oxidación incluso en presencia de solamente una cantidad mínima de antioxidante o en ausencia de un antioxidante. "Estado amorfo esencialmente no cristalino" significa no más de 5%, preferiblemente no más de 2% de cristalinidad, determinada mediante análisis de difracción de rayos X, y más preferiblemente sin cristalinidad detectable, determinado por microscopía de polarización.

La invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que comprende un producto de dispersión sólida que comprende un ingrediente farmacéuticamente activo, al menos un polímero farmacéuticamente aceptable, y al menos un solubilizante farmacéuticamente aceptable, siendo dicho ingrediente farmacéuticamente activo N-(4-(4-((4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida, una sal, hidrato o solvato de la misma.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra a diferentes puntos temporales la concentración en plasma de ABT-263 administrada en forma de sal hidrocloreto en una formulación que contiene Span 20 como agente solubilizante, en donde la formulación por vía oral se ha administrado a dosis de 50, 100 o 200 mg a perros en ayunas o alimentados.

La Fig. 2 muestra en diferentes puntos de tiempo la concentración en plasma de ABT-263 administrada en forma de sal hidrocloreto en una formulación que contiene vitamina E-TPGS como solubilizante, en donde la formulación por vía oral se ha administrado a dosis de 50, 100 o 200 mg a perros en ayunas o alimentados.

La Fig. 3 muestra en diferentes puntos de tiempo la concentración en plasma de ABT-263 administrada en forma de la base libre en una formulación que contiene vitamina E-TPGS solamente (Formulación 13), o en forma de la sal dihidrocloreto en una formulación que contiene vitamina E-TPGS más propilenglicol como plastificante (Formulación 10), en donde la formulación se ha administrado por vía oral a una dosis de 50 mg a perros alimentados.

La Fig. 4 y la Fig. 5 muestran los resultados de un estudio de estabilidad acelerada usando placas abiertas, en donde el contenido de sulfóxido de diferentes formulaciones ABT-263 se determinó a diferentes puntos temporales.

Fig. 6 y la Fig. 7 muestran los resultados de un estudio de estabilidad acelerada usando botellas cerradas, en donde el contenido de sulfóxido de diferentes formulaciones de ABT-263 se determinó en diferentes puntos temporales.

La Fig. 8 muestra la liberación de ABT-263 a partir de comprimidos que contienen diferentes formulaciones de ABT-263.

Descripción detallada

5 En las formas de dosificación de la invención, el ingrediente activo está presente en forma de una dispersión sólida o en forma de una solución sólida. El término "dispersión sólida" define un sistema en un estado sólido (en oposición a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en donde un componente se dispersa uniformemente por todo el otro componente o componentes. Por ejemplo, el ingrediente activo o combinación de
10 ingredientes activos se dispersa en una matriz formada por el polímero o los polímeros farmacéuticamente aceptables y solubilizantes farmacéuticamente aceptables. El término "dispersión sólida" abarca sistemas que tienen partículas pequeñas, típicamente de menos de 1 μm de diámetro, de una fase dispersada en otra fase. Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo completamente o consiste en una fase (como se define en la termodinámica), dicha dispersión sólida se denominará una "solución sólida" o una "solución vítrea". Una solución vítrea es un sistema homogéneo, vítreo en el que un soluto se disuelve en un disolvente vítreo. Las soluciones vítreas y las soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos. Estos sistemas no contienen cantidades significativas de ingredientes activos en su estado cristalino o microcristalino, como se evidencia por medio de análisis térmico (DSC) o análisis de difracción de rayos X (WAXS).

20 Las formas de dosificación de acuerdo con la invención se caracterizan por una excelente estabilidad y, en particular, presentan una alta resistencia a la recristalización o la descomposición del ingrediente o ingredientes activos.

25 Las formas de dosificación de la presente invención exhiben un comportamiento de liberación y absorción que se caracteriza por AUC alcanzable alta (área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo de 0 a 48 horas u otros intervalos de tiempo indicados), C_{max} alcanzable alta (concentración en plasma máxima), y T_{max} bajo (tiempo para alcanzar la concentración máxima en plasma).

30 El término "AUC" significa "área bajo la curva" y se emplea en su significado normal, es decir, como el área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo. "AUC₀₋₄₈" y "AUC₀₋₂₄" se refieren a el área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo de 0 a 48 horas o de 0 horas a 24 horas, respectivamente.

35 La dispersión formada tras el contacto con un líquido acuoso también puede ser útil como tal, por ejemplo, como forma de dosificación líquida oral o inyecciones parenterales.

Generalmente, el producto de dispersión sólida comprende

- de aproximadamente 0,5 a 40% en peso, preferiblemente de aproximadamente 1 a 25% en peso, de ABT-263,
- de aproximadamente 40 a 97,5% en peso, preferiblemente de aproximadamente 50 a 94% en peso, de dicho al menos un polímero farmacéuticamente aceptable,
- de aproximadamente 2 a 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente 5 a 20% en peso, de dicho al menos un solubilizante, y
- de aproximadamente 0 a 15% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0 a 10% en peso, de aditivos.

45 Si bien que la forma de dosificación de la invención puede consistir enteramente en producto dispersión sólida, se utilizan generalmente aditivos y coadyuvantes en la formulación del producto de dispersión sólida en las formas de dosificación. Generalmente, la forma de dosificación comprende al menos 10% en peso, preferiblemente al menos 40% en peso, y lo más preferido al menos 45% en peso, de producto de dispersión sólida, basado en el peso total de la forma de dosificación sólida.

50 Típicamente, una sola forma de dosificación de la invención contiene el equivalente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 600 mg, en particular de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, de ABT-263.

55 La forma de dosificación de la invención comprende ABT-263 o una combinación de ABT-263 con uno o más de otros inhibidores de la familia de Bcl-2. La forma de dosificación puede comprender una combinación de ABT-263 y al menos otro ingrediente activo.

60 La ABT-263 puede existir como sales de adición de ácidos, sales de adición de bases o zwitteriones. Las sales de ABT-263 se preparan durante su aislamiento o después de su purificación. Las sales de adición de ácido son aquellos derivados de la reacción de ABT-263 con ácido. En consecuencia, se pretende que las sales que incluyen la sales acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato,

heptanoato, hexanoato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, lactobionato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacético, trifluoroacético, para-toluenosulfonato y undecanoato de ABT-263 estén abarcadas por esta invención. Las sales de adición de base de los compuestos son aquellas derivadas de la reacción de ABT-263 con el bicarbonato, carbonato, hidróxido o fosfato de cationes tales como litio, sodio, potasio, calcio y magnesio.

En realizaciones adecuadas, el ingrediente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste de la base libre, la sal de sodio y el dihidrocloreto de ABT-263, o combinaciones de los mismos. En una realización preferida, el ingrediente farmacéuticamente activo es la base libre de ABT-263.

El término "solubilizante farmacéuticamente aceptable" según se utiliza en la presente memoria se refiere a un agente tensioactivo no iónico farmacéuticamente aceptable. El solubilizante puede efectuar una emulsificación instantánea del ingrediente activo liberado de la forma de dosificación y/o evitar la precipitación del ingrediente activo en los fluidos acuosos del tracto gastrointestinal. Se pueden utilizar un solo solubilizante, así como combinaciones de los solubilizantes. El solubilizante puede ser seleccionado del grupo que consiste en solubilizadores no iónicos, solubilizantes aniónicos y combinaciones de los mismos. De acuerdo con una realización de la invención, el producto de dispersión sólida comprende una combinación de dos o más solubilizantes farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con una realización de la invención, el solubilizador no iónico farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de ésteres de ácidos grasos de polioles, ésteres de ácidos grasos de polioles polialcoxilados, éteres de alcoholes grasos polialcoxilados, compuestos de tocoferilo o mezclas de dos o más de los mismos, y el solubilizante aniónico farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en alquilsulfatos, alquilcarboxilatos, alquilbenzolsulfatos y alcanosulfonatos secundarios.

Los solubilizantes no iónicos preferidos se seleccionan entre ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos polialcoxilados tales como, por ejemplo, glicéridos polialcoxilados, ésteres de ácidos grasos de sorbitán polialcoxilados o ésteres de ácidos grasos de polialquilenglicoles, éteres polialcoxilados de alcoholes grasos, compuestos de tocoferilo o mezclas de dos o más de los mismos. Una cadena de ácido graso en estos compuestos comprende habitualmente de 8 a 22 átomos de carbono. Los bloques de óxido de polialquileo comprenden de promedio de 4 a 50 unidades de óxido de alquileo, preferiblemente unidades de óxido de etileno, por molécula.

Los ésteres de ácidos grasos de sorbitán adecuados son monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán (Span® 60), monooleato de sorbitán (Span® 80), triestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monolaurato de sorbitán o monooleato de sorbitán.

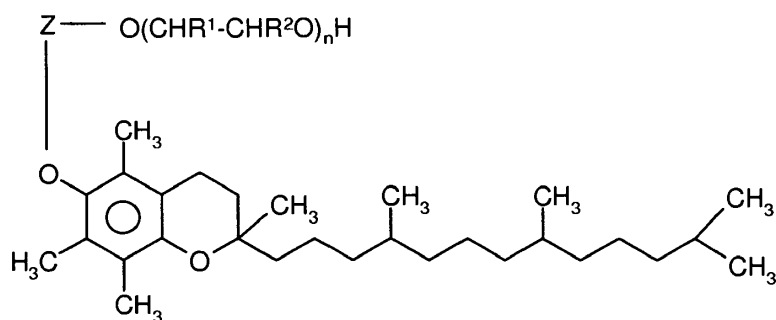
Los ejemplos de los ésteres de ácidos grasos de sorbitán polialcoxilados adecuados son monolaurato de polioxietileno (20) sorbitán, monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitán, monoestearato de polioxietileno (20) sorbitán, monooleato de polioxietileno (20) sorbitán (Tween® 80), triestearato de polioxietileno (20) sorbitán (Tween® 65), trioleato de polioxietileno (20) sorbitán (Tween® 85), monoestearato de polioxietileno (4) sorbitán, monolaurato de polioxietileno (4) sorbitán o monooleato de polioxietileno (4) sorbitán.

Los glicéridos polialcoxilados adecuados se obtienen por ejemplo mediante alcoxilación de glicéridos naturales o hidrogenados o mediante transesterificación de glicéridos naturales o hidrogenados con polialquilenglicoles. Los ejemplos disponibles comercialmente son ricinoleato de polioxietilenglicerol 35, trihidroxiestearato de polioxietilenglicerol 40 (Cremófor® RH40, BASF AG) y glicéridos polialcoxilados como los que se obtienen con los nombres de propiedad Gelucire® y Labrafil® de Gattefosse, p. ej., Gelucire® 44/14 (glicéridos de lauroil macrogol 32 preparados por transesterificación de aceite de almendra de palma hidrogenado con PEG 1500), Gelucire® 50/13 (glicéridos estearoil de macrogol 32, preparado por transesterificación de aceite de palma hidrogenado con PEG 1500) o Labrafil M1944 CS (glicéridos de oleoil macrogol 6 preparados por transesterificación de aceite de semilla de albaricoque con PEG 300).

Un éster de ácido graso adecuado de polialquilenglicoles es, por ejemplo, ácido PEG 660 hidroxisteárico (éster de poliglicol de ácido 12-hidroxisteárico (70% en moles) con 30% en moles de etilenglicol).

Los éteres polialcoxilados de alcoholes grasos adecuados son, por ejemplo, PEG (2) estearil éter (Brij® 72), éter cetilestearílico de macrogol 6 o éter cetilestearílico macrogol 25.

En general, el compuesto de tocoferilo corresponde a la fórmula siguiente



5 donde Z es un grupo de enlace, R¹ y R² son, entre sí, hidrógeno o alquilo C₁-C₄ y n es un número entero de 5 a 100, preferiblemente de 10 a 50. Típicamente, Z es el residuo de un ácido dibásico alifático tal como glutárico, succínico, o ácido adípico. Preferiblemente, tanto R¹ y R² son hidrógeno.

10 El compuesto de tocoferol preferido es el succinato de alfa tocoferil polietilenglicol, que se abrevia comúnmente como vitamina E-TPGS. La vitamina E-TPGS es una forma soluble en agua de vitamina E de fuente natural preparada por esterificación de succinato de ácido d-alfa-tocoferilo con polietilenglicol 1000. La vitamina E-TPGS está disponible de Eastman Chemical Company, Kingsport, TN, EE. UU., o de Cognis (Düsseldorf, Alemania) y aparece en US Pharmacopeia and National Formulary (NF).

15 De acuerdo con una realización preferida de la invención, el solubilizante farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en compuestos de tocoferilo que tienen un radical polialquilenglicol (tales como succinato de α -tocoferil polietilenglicol), ésteres de ácidos grasos de sorbitán (tales como monolaurato de sorbitán) y ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán (tales como monolaurato de polioxietilensorbitán) y combinaciones de dos o más de los mismos. Esta realización es particularmente útil cuando el ingrediente activo es la base libre de ABT-263.

20 En otra realización preferida, la forma de dosificación comprende al menos un solubilizante no iónico farmacéuticamente aceptable y al menos un solubilizante aniónico farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, el solubilizante no iónico farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en ésteres de de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán y succinato de α -tocoferil polietilenglicol (también denominado en la presente memoria vitamina E-TPGS o Vit. E-TPGS); y el solubilizante aniónico farmacéuticamente aceptable es laurilsulfato de sodio (también referido en la presente memoria como SDS). Esta realización es particularmente útil cuando el ingrediente activo es una sal de adición de ácido de ABT-263, tales como el dihidrocloruro de ABT-263.

30 La formación de una solución sólida de ABT-263 puede ser promovida por la incorporación de un disolvente no volátil para el ingrediente farmacéuticamente activo en el producto de dispersión sólida. El disolvente no volátil se selecciona adecuadamente entre disolventes con alto poder de disolución para ABT-263, que son líquidos a temperatura ambiente y presión ambiente.

35 Los ejemplos no limitantes de disolventes adecuados comprenden polietilenglicoles líquidos, p. ej., polietilenglicol 400 (PEG-400); N-metilpirrolidona; 1,3-bis(pirrolidón-1-il)butano; y propilenglicol. Un disolvente preferido es propilenglicol. La cantidad del disolvente no volátil que se va a utilizar no debe ser tan elevada como para comprometer las propiedades mecánicas del producto de dispersión sólida y usualmente es de 2% a 10% en peso, basada en el peso del producto de dispersión sólida, p. ej., de 3% a 5% en peso.

40 El polímero farmacéuticamente aceptable se puede seleccionar entre polímeros solubles en agua, polímeros dispersables en agua o polímeros hinchables en agua o cualquier mezcla de los mismos. Los polímeros se consideran solubles en agua si forman una solución homogénea clara en agua. Cuando se disuelve a 20°C en una solución acuosa al 2% (p/v), el polímero soluble en agua tiene preferiblemente una viscosidad aparente de 1 a 5000 mPa.s, más preferiblemente de 1 a 700 mPa.s, y lo más preferiblemente de 5 a 100 mPa.s. Los polímeros dispersables en agua son aquellos que, cuando entran en contacto con agua, forman dispersiones coloidales en lugar de una solución clara. Al entrar en contacto con agua o soluciones acuosas, los polímeros hinchables en agua forman típicamente un gel gomoso.

50 Preferiblemente, el polímero farmacéuticamente aceptable empleado en la invención tiene una Tg de al menos 40°C, preferiblemente al menos +50°C, lo más preferiblemente de 80°C a 180°C. "Tg" significa temperatura de transición vítrea. Los métodos para determinar los valores de Tg de los polímeros orgánicos se describen en "Introduction to Physical Polymer Science", 2ª Edición de L.H. Sperling, publicada por John Wiley & Sons, Inc., 1992. El valor de Tg puede calcularse como la suma ponderada de los valores de Tg para los homopolímeros derivados de cada uno de los monómeros individuales, i, que componen el polímero: $T_g = \sum W_i X_i$ donde W es el porcentaje en peso del

monómero i en el polímero orgánico, y X es el valor de Tg para el homopolímero derivado de monómero i. Los valores de Tg para los homopolímeros pueden ser obtenidos de "Polymer Handbook", segunda edición de J. Brandrup y E.H. Immergut, Editores, publicado por John Wiley & Sons, Inc., 1975.

- 5 Diversos aditivos contenidos en el producto de dispersión sólida o incluso el propio ingrediente activo o los propios ingredientes activos pueden ejercer un efecto plastificante en el polímero y por lo tanto deprimir la Tg del polímero de manera que el producto de dispersión sólida final tiene una Tg algo más baja que el polímero de partida utilizado para su preparación. En general, el producto de dispersión sólida final tiene una Tg de 20°C o superior, preferiblemente 25°C o superior, más preferiblemente 30°C o superior y lo más preferido 40°C o superior, p. ej., una Tg de aproximadamente 45°C a aproximadamente 60°C.

15 Por ejemplo, los polímeros farmacéuticamente aceptables preferidos se pueden seleccionar del grupo que comprende homopolímeros y copolímeros de N-vinillactamas, especialmente los homopolímeros y copolímeros de N-vinilpirrolidona, p. ej., polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo o propionato de vinilo, ésteres de celulosa y éteres de celulosa, en particular metilcelulosa y etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas, en particular hidroxipropilcelulosa, hidroxialquilalquilcelulosas, en particular hidroxipropilmetilcelulosa, ftalatos o succinatos de celulosa, en particular de acetato-ftalato de celulosa y ftalato hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa o succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa; óxidos de polialquileo de elevados peso molecular tales como poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, copolímeros de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol (disponibles como Kollicoat® IR de BASF AG, Ludwigshafen, Alemania); poliacrilatos y polimetacrilatos tales como el 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, polímeros de acetato de vinilo tales como copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico, poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado (también referido como "poli(alcohol vinílico)" parcialmente saponificado), poli(alcohol vinílico), oligo- y polisacáridos tales como carragenanos, galactomananos y goma de xantano, o mezclas de uno o más de los mismos.

20 Entre estos, se prefieren los homopolímeros o copolímeros de N-vinilpirrolidona, en particular, un copolímero de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo. Un polímero particularmente preferido es un copolímero de 60% en peso del copolímero, N-vinilpirrolidona y 40% en peso del copolímero, acetato de vinilo.

25 Un polímero adicional que se puede utilizar adecuadamente es Kollidon® SR (disponible de BASF AG, Ludwigshafen, Alemania), que comprende una mezcla de PVP y poli(acetato de vinilo).

30 El producto de dispersión sólida del ingrediente farmacéuticamente activo se puede preparar mediante una variedad de métodos.

35 Preferiblemente, el producto de dispersión sólida se prepara por extrusión en estado fundido. Por consiguiente, el producto de dispersión sólida es una mezcla solidificada elaborada en estado fundido. El proceso de extrusión en estado fundido comprende las etapas de preparación de una masa fundida homogénea del ingrediente activo o la combinación de los ingredientes activos, el polímero farmacéuticamente aceptable y los solubilizantes, y el enfriamiento de la masa fundida hasta que se solidifica. "Fusión" significa una transición a un estado líquido o gomoso en el que es posible que uno de los componentes sea embebido homogéneamente en el otro. Típicamente, un componente se fundirá y los otros componentes se disolverán en la masa fundida, formando así una solución. La fusión por lo general consiste en calentar por encima del punto de reblandecimiento del polímero farmacéuticamente aceptable. La preparación de la masa fundida puede tener lugar de una variedad de maneras. La mezcla de los componentes puede tener lugar antes, durante o después de la formación de la masa fundida. Por ejemplo, los componentes se pueden mezclar primero y a continuación fundir o mezclar y fundir simultáneamente. Por lo general, la masa fundida se homogeniza con el fin de dispersar los ingredientes activos de manera eficiente. Además, puede ser conveniente primero fundir el polímero farmacéuticamente aceptable y luego mezclar y homogeneizar los ingredientes activos.

40 Por lo general, la temperatura de fusión está en el intervalo de 70°C a 250°C, preferiblemente de 80°C a 180°C, lo más preferiblemente de 100°C a 140°C.

45 Los ingredientes activos se pueden tal cual o en forma de una solución o dispersión en un disolvente adecuado tal como alcoholes, hidrocarburos o ésteres alifáticos. Otro disolvente que se puede utilizar es el dióxido de carbono líquido. El disolvente se elimina, p. ej., se evapora, después de la preparación de la masa fundida. Alternativamente, las dispersiones sólidas del ingrediente farmacéuticamente activo se pueden preparar también con un disolvente no volátil para el ingrediente farmacéuticamente activo como se mencionó anteriormente.

50 Se pueden incluir diversos aditivos en la masa fundida, por ejemplo reguladores de flujo tales como sílice coloidal; lubricantes, agentes aumentadores de volumen (cargas), disgregantes, plastificantes, estabilizantes tales como

antioxidantes, estabilizadores de la luz, eliminadores de radicales, o estabilizadores contra ataque microbiano.

5 La fusión y/o mezcla tiene lugar en un aparato habitual para este fin. Particularmente adecuados son extrusoras o
 10 amasadoras. Las extrusoras adecuados incluyen extrusoras de un solo tornillo, extrusoras de tornillo de engrane o
 cualquier otra extrusora multitornillo, preferiblemente extrusoras de doble tornillo, que pueden ser co-rotativas o
 contrarrotantes y, opcionalmente, equipadas con discos de amasado u otros elementos de tornillo para mezclar o
 dispersar la masa fundida. Se apreciará que las temperaturas de trabajo también serán determinadas por la clase de
 extrusora o la clase de configuración dentro de la extrusora utilizada. Parte de la energía necesaria para fundir,
 15 mezclar y disolver los componentes en la extrusora puede ser proporcionada por los elementos de calentamiento.
 Sin embargo, la fricción y el cizallamiento del material en el extrusor pueden proporcionar también una cantidad
 sustancial de energía a la mezcla y ayudar a la formación de una masa fundida homogénea de los componentes.

15 El producto extrudido que sale de la extrusora varía de pastosa a viscosa. Antes de permitir que el material extrudido
 se solidifique, el producto extrudido puede ser conformado directamente en virtualmente cualquier forma deseada.
 La conformación del producto extrudido se puede llevar a cabo convenientemente por medio de una calandria con
 dos rodillos que giran en sentido contrario con depresiones que se emparejan mutuamente en su superficie. Se
 puede lograr una amplia gama de formas de comprimidos mediante el uso de rodillos con diferentes formas de
 depresiones. Si los rodillos no tienen depresiones en su superficie, se pueden obtener películas. Alternativamente, el
 material extrudido se moldea en la forma deseada mediante moldeo por inyección. Alternativamente, el extrudido se
 20 somete a extrusión de perfiles y se corta en pedazos, ya sea antes (corte en caliente) o después de la solidificación
 (corte en frío).

25 Además, se pueden formar espumas si el material extrudido contiene un propelente tal como un gas, p. ej., dióxido
 de carbono, o un compuesto volátil, p. ej., un hidrocarburo de bajo peso molecular, o un compuesto que es
 térmicamente descomponible a un gas. El propelente se disuelve en el material extrudido en las condiciones de
 presión relativamente alta dentro de la extrusora y, cuando el material extrudido sale de la boquilla del extrusor, la
 presión se libera súbitamente. Así, la solubilidad del agente propelente disminuye y/o el propelente se vaporiza de
 manera que se forma una espuma.

30 Opcionalmente, el producto de la solución sólida resultante se muele o tritura para formar gránulos. Los gránulos se
 pueden cargar a continuación en cápsulas o se pueden compactar. Compactación significa un proceso mediante el
 cual una masa de polvo que comprende los gránulos se densifica a alta presión con el fin de obtener un producto
 compacto con baja porosidad, p. ej., un comprimido. La compresión de la masa de polvo se hace generalmente en
 una prensa de comprimidos, más específicamente en una matriz de acero entre dos punzones en movimiento.

35 Preferentemente, la forma de dosificación sólida contiene al menos un aditivo seleccionado entre reguladores de
 flujo, disgregantes, agentes aumentadores de volumen y lubricantes.

40 Se utiliza preferiblemente al menos un aditivo seleccionado entre reguladores de flujo, disgregantes, agentes
 aumentadores de volumen (cargas) y lubricantes en la compactación de los gránulos. Los disgregantes promueven
 una rápida disgregación del comprimido en el estómago y mantienen los gránulos liberados separados entre sí. Los
 disgregantes adecuados son polímeros entrecruzados tales como polivinilpirrolidona entrecruzada y
 carboximetilcelulosa sódica entrecruzada. Los agentes aumentadores de volumen adecuados (también conocidos
 como "cargas") se seleccionan a partir de manitol, lactosa, hidrogenofosfato de calcio, celulosa microcristalina
 45 (Avicel®), óxido de magnesio, almidón de patata o maíz, isomalt, poli(alcohol vinílico).

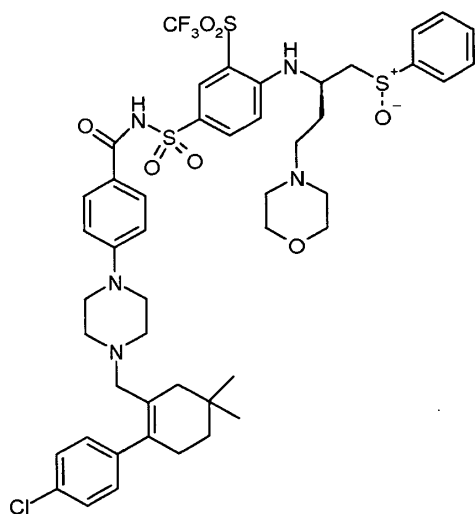
Los reguladores de flujo adecuados se seleccionan a partir de sílice altamente dispersa (Aerosil®) (también
 denominado en la presente memoria como dióxido de silice coloidal), y grasas o ceras animales o vegetales.

50 Se utiliza preferiblemente un lubricante en la compactación de los gránulos. Los lubricantes adecuados se
 seleccionan entre polietilenglicol (p. ej., que tiene un peso molecular de 1000 a 6000), estearatos de magnesio y
 calcio, estearil fumarato de sodio, talco, y similares.

55 Se pueden utilizar otros varios aditivos, por ejemplo, colorantes tales como colorantes azoicos, pigmentos orgánicos
 o inorgánicos tales como óxido de aluminio o dióxido de titanio, o colorantes de origen natural; estabilizantes tales
 como antioxidantes, estabilizadores de la luz, captadores de radicales, o estabilizadores contra el ataque
 microbiano. Tales aditivos son conocidos por los expertos en la técnica, y los ejemplos no limitantes de, p. ej.,
 antioxidantes comprenden vitamina E o derivados de los mismos (p. ej., Vitamina E-TPGS), butilhidroxitolueno
 (BHT), cisteína y ácido ascórbico o derivados del mismo.

60 Como se mencionó anteriormente la molécula de ABT-263 es sensible a la degradación térmica y/u oxidativa, dando
 lugar a varios productos de degradación, cuya estructura exacta no ha sido completamente elucidada. Se cree que
 los principales productos de degradación son sulfóxidos formados por oxidación del grupo sulfanilo de ABT-263. La
 fórmula provisional del producto de degradación de sulfóxido se muestra a continuación. Resulta evidente para el

experto en la técnica que el átomo de azufre constituye un centro de asimetría, dando lugar a diversas formas diastereoméricas, todas las cuales deben ser incluidas en el término "productos de degradación de sulfóxido".



5 De acuerdo con una realización, la forma de dosificación comprende menos de 1,5% en peso de productos de descomposición de sulfóxido del ingrediente activo, más preferiblemente menos de 1,2% y más preferiblemente menos de 0,9% en peso de productos de descomposición de sulfóxido del ingrediente activo, con respecto al peso del ingrediente activo.

10 En consecuencia, un aspecto adicional de la invención se refiere a un método para preparar una forma de dosificación sólida de acuerdo con la invención, en donde a) se prepara una masa fundida homogénea del ingrediente farmacéuticamente activo, una sal, hidrato o solvato del mismo, del al menos un polímero farmacéuticamente aceptable y del al menos un solubilizante, y b) se permite que la masa fundida se solidifique para obtener un producto de dispersión sólida.

15 De acuerdo con una realización, el método comprende adicionalmente moler dicho producto de dispersión sólida y comprimir dicho producto de dispersión sólida para formar un comprimido.

20 Las formas de dosificación de acuerdo con la invención se pueden proporcionar como formas de dosificación que constan de varias capas, por ejemplo comprimidos laminados o de múltiples capas. Pueden estar en forma abierta o cerrada. Las "formas de dosificación cerradas" son aquellas en las que una capa está completamente rodeada por al menos otra capa. Las formas de múltiples capas tienen la ventaja de que se pueden procesar dos ingredientes activos que son incompatibles entre sí, o de que se pueden controlar las características de liberación del ingrediente

25 o de los ingredientes activos. Por ejemplo, es posible proporcionar una dosis inicial mediante la inclusión de un ingrediente activo en una de las capas externas, y una dosis de mantenimiento mediante la inclusión de la sustancia activa en la capa o capas internas. Se pueden producir tipos de comprimido multicapa mediante la compresión de dos o más capas de gránulos. Alternativamente, las formas de dosificación de múltiples capas se pueden producir por medio de un procedimiento conocido como "coextrusión". En esencia, el procedimiento comprende preparar al

30 menos dos diferentes composiciones de masas fundidas como se explicó anteriormente, y hacer pasar estas composiciones fundidas a una matriz de coextrusión conjunta. La forma de la matriz de coextrusión depende de la forma de fármaco requerida. Por ejemplo, son adecuadas matrices con una abertura de la boquilla lisa, denominadas matrices con ranuras, y matrices con una ranura anular.

35 Con el fin de facilitar la ingesta de tal forma de dosificación por un mamífero, es ventajoso conferir a la forma de dosificación una forma apropiada. Los comprimidos grandes que se pueden tragar cómodamente son por lo tanto preferiblemente alargados en lugar de redondeados.

40 Un recubrimiento de película sobre el comprimido contribuye adicionalmente a la facilidad con que se puede tragar. Un recubrimiento de película también mejora el gusto y ofrece un aspecto elegante. Si se desea, la capa de película puede ser un recubrimiento entérico. El recubrimiento de película por lo general incluye un material formador de película polimérico tal como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y copolímeros de acrilato o metacrilato. Además de un polímero formador de película, el recubrimiento de película puede comprender adicionalmente un plastificante, p. ej., polietilenglicol, un tensioactivo, p. ej., un tipo Tween®, y, opcionalmente, un pigmento, p. ej., dióxido de titanio u óxidos de hierro. El recubrimiento de película puede comprender también talco como anti-adherente. El recubrimiento de película normalmente representa menos de aproximadamente 5% en peso de la

45 forma de dosificación.

Según una realización adicional del método de preparación de una forma de dosificación sólida, el método comprende adicionalmente moler dicho producto de dispersión sólida y cargar dicho producto de dispersión sólida en una cubierta de cápsula.

5 Los materiales adecuados para cubiertas de las cápsulas son conocidos en la técnica, y comprenden, por ejemplo, gelatina, gomas tales como carragenano o gelano, y celulosa o derivados de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa.

10 De acuerdo con un aspecto de la invención, la forma de dosificación se utiliza para el tratamiento de una enfermedad durante la cual se expresan en exceso una o más de la proteína antiapoptótica Bcl-2, proteína antiapoptótica Bcl-X_L y proteína antiapoptótica Bcl-w.

15 De acuerdo con otro aspecto de la invención, la forma de dosificación se utiliza en un método para el tratamiento de enfermedades de crecimiento celular anormal y/o apoptosis desregulada, particularmente trastornos proliferativos, que comprende administrar la forma de dosificación a un sujeto que lo necesite, y/o se utiliza para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de crecimiento celular anormal y/o apoptosis desregulada, particularmente trastornos proliferativos, en donde el tratamiento comprende la administración de la forma de dosificación a un sujeto que lo necesite.

20 Por consiguiente, las formas de dosificación de la invención son útiles para tratar trastornos proliferativos, especialmente tumores o cánceres. El trastorno proliferativo puede ser seleccionado del grupo que consiste de mesotelioma, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, cáncer de hueso, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal (gástrico, colorrectal y duodenal), leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, 25 cáncer testicular, cáncer hepatocelular (hepático y del conducto biliar), tumor del sistema nervioso central primario o secundario, tumor cerebral primario o secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfoma linfocítico, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides con origen de células T o de células B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer del riñón y uréter, carcinoma de 30 células renales, carcinoma de pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma no Hodgkin, tumores del eje espinal, glioma del tronco cerebral, adenoma de la pituitaria, cáncer adrenocortical, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, y combinaciones de los mismos.

40 La dosis exacta y frecuencia de administración depende de la condición concreta que se vaya a tratar, la edad, el peso y la condición física general del paciente concreto, así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es bien conocido por los expertos en la técnica.

45 La forma de dosificación farmacéutica de la presente invención se puede administrar junto con ingredientes farmacéuticamente activos adicionales o comprender ingredientes farmacéuticamente activos adicionales. Dichos ingredientes farmacéuticamente activos adicionales pueden ser compuestos que se sabe que son útiles para el tratamiento de trastornos proliferativos, ya sea solos o combinados con otros compuestos.

50 Las terapias combinadas incluyen ilustrativamente la administración de una composición de la presente invención de forma concomitante con uno o más de bortezomib, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, dexametasona, docetaxel, doxorubicina, etopósido, fludarabina, irinotecán, paclitaxel, rapamicina, rituximab, vincristina y similares, por ejemplo con una politerapia tal como CHOP (ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona), RCVP (rituximab + ciclofosfamida + vincristina + prednisona), R-CHOP (rituximab + CHOP) o DA-EPOCH-R (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y rituximab de dosis ajustada).

55 Una composición de la invención se puede administrar en terapia combinada con uno o más agentes terapéuticos que incluyen, pero no se limitan a, agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, antivirales, inhibidores de la aurora quinasa, otros promotores de la apoptosis (por ejemplo, inhibidores de Bcl-x_L, Bcl-w y Bfl-1), activadores de una ruta del receptor de muerte, inhibidores de la quinasa Bcr-Abl, anticuerpos BiTE (captadores biespecíficos de células T), productos conjugados de anticuerpo-fármaco, modificadores de respuesta biológica, inhibidores de quinasa dependiente de ciclina (CDK), inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), proteínas de unión al dominio variable dual (DVD), inhibidores de receptores del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (ErbB2 o HER/2neu), inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de la 60

hista desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, agentes inmunológicos, inhibidores de las proteínas de apoptosis (IAP), antibióticos intercalantes, inhibidores de quinasa, inhibidores de cinesina, inhibidores de JAK2, inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), microARN, inhibidores de quinasa reguladas por señales extracelulares activadas por mitógenos (MEK), proteínas de unión multivalentes, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de poli-ADP (adenosina difosfato)-ribosa polimerasa (PARP), agentes quimioterapéuticos de platino, inhibidores de quinasa de tipo polo (PLK), inhibidores de fosfoinosítido-3 quinasa (PI3K), inhibidores del proteosoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores del receptor tirosina quinasa, retinoides, deltoides, alcaloides vegetales, ácidos ribonucleicos inhibidores pequeños (ARNip), inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de ubiquitina ligasa, y similares.

Los anticuerpos BiTE son anticuerpos biespecíficos que dirigen células T para atacar las células cancerosas mediante la unión simultánea a las dos células. La célula T ataca a la célula cancerosa diana. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen, pero no se limitan a, adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y similares. Sin estar limitados por la teoría, uno de los mecanismos por los cuales las células T inducen la apoptosis de la célula cancerosa diana es mediante la exocitosis de gránulos citolíticos componentes, que incluyen la perforina y la granzima B. En este sentido, se ha demostrado que Bcl-2 atenúa la inducción de apoptosis tanto por perforina como por granzima B. Estos datos sugieren que la inhibición de Bcl-2 podría potenciar los efectos citotóxicos inducidos por las células T cuando se dirige a las células cancerosas (Sutton et al. (1997) J. Immunol. 158:5783-5790).

Los ARNip son moléculas que tienen bases de ARN endógenas o nucleótidos modificados químicamente. Las modificaciones no suprimen la actividad celular, sino más bien confieren mayor estabilidad y/o aumento de la potencia celular. Los ejemplos de las modificaciones químicas incluyen grupos fosforotioato, 2'-desoxinucleótidos, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietil ribonucleótidos, combinaciones de los mismos y similares. El ARNip puede tener diferentes longitudes (p. ej., 10-200 pb) y estructuras (p. ej., horquillas, hebras dobles/sencillas, protuberancias, muescas/huecos, emparejamientos erróneos) y se procesan en las células para proporcionar el silenciamiento activo de genes. Un ARNip de doble hebra (ARNdh) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada hebra (extremos romos) o extremos asimétricos (salientes). El saliente de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la hebra efectora y/o la antisentido, así como presente en los extremos 5' y/o 3' de una hebra dada. Por ejemplo, se ha demostrado que los ARNip dirigidos a Mcl-1 potencian la actividad de ABT-263 o ABT-737 en varias líneas de células tumorales (Tse et al. (2008) Cancer Res. 68:3421-3428 y sus referencias).

Las proteínas de unión multivalentes son proteínas de unión que comprenden dos o más sitios de unión al antígeno. Las proteínas de unión multivalentes están diseñadas para tener tres o más sitios de unión al antígeno y generalmente anticuerpos de origen no natural. El término "proteína de unión multispecifica" significa una proteína de unión capaz de unirse a dos o más dianas relacionadas o no relacionadas. Las proteínas de unión de dominio variable dual (DVD) son proteínas de unión tetravalentes o multivalentes que comprenden dos o más sitios de unión al antígeno. Tales DVD pueden ser monoespecíficas (*es decir*, capaces de unirse a un antígeno) o multispecificas (*es decir*, capaces de unirse a dos o más antígenos). Las proteínas de unión DVD que comprenden dos polipéptidos de DVD de cadena pesada y dos polipéptidos de DVD de cadena ligera son referidas como Ig de DVD. Cada mitad de una Ig de DVD comprende un polipéptido de DVD de cadena pesada, un polipéptido de DVD de cadena ligera, y dos sitios de unión al antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera con un total de 6 CDR que participan en la unión al antígeno por sitio de unión al antígeno.

Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apazicuona, bendamustina, brostalicina, busulfán, carbociclovina, carmustina (BCNU), clorambucilo, Cloretazine™ (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, dacarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfán, trofosfamida y similares.

Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores de tirosina quinasa del receptor específico de endotelio (Tie-2), inhibidores del receptor del factor 2 de crecimiento insulínico (IGFR-2), inhibidores de la metaloproteinasas-2 de la matriz (MMP-2), inhibidores de la metaloproteinasas-9 de la matriz (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina, inhibidores de tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y similares.

Los antimetabolitos incluyen Alimta™ (pemetrexed disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, Xeloda™ (capecitabina), carmofur, Leustat™ (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, arabinósido de citosina, decitabina, deferoxamina, doxifluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), encitabina, etenilciclovina, fludarabina, 5-fluorouracilo (5-FU) solo o combinado con leucovorina, Gemzar™ (gemcitabina), hidroxiurea, Alkeran™ (melfalán), mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, ribavirina, S-1,

triapina, trimetrexato, TS-1, tiazofurina, tegafur, vidarabina, UFT y similares.

Los antivirales incluyen ritonavir, hidroxicloroquina y similares.

- 5 Los inhibidores de la quinasa Aurora incluyen ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, inhibidores específicos de quinasa aurora A, inhibidores específicos de quinasa aurora B, pan-inhibidores de la quinasa Aurora y similares.

10 Los inhibidores de proteínas de de la familia de Bcl-2 distintos de ABT-263 incluyen AT-101 ((-)-gospol), oligonucleótido antisentido que se dirige a Bcl-2 Genasense™ (G3139 u oblimersen), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida (ABT-737), GX-070 (obatoclax) y similares.

Los inhibidores de la quinasa Bcr-Abl incluyen dasatinib (BMS-354825), Gleevec™ (imatinib) y similares.

- 15 Los inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, IMC-1040, BMS-387032, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CIC-202 o R-roscovitina), ZK-304709 y similares.

20 Los inhibidores de la COX-2 incluyen ABT-963, Arcoxia™ (etoricoxib), Bextra™ (valdecoxib), BMS-347070, Celebrex™ (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, Deramaxx™ (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil)-1H-pirrol, MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, Vioxx™ (rofecoxib) y similares.

25 Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFR, EGF-vacuna, EMD-7200, Erbitux™ (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, Iressa™ (gefitinib), Tarceva™ (erlotinib o OSI-774), TP-38, proteína de fusión EGFR, Tykerb™ (lapatinib) y similares.

30 Inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724.714, CI-1033 (canertinib), Herceptin™ (trastuzumab), Tykerb™ (lapatinib), Omnitarg™ (2C4, pertuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafamib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna HER2), APC-8024 (vacuna HER2), anticuerpo biespecifico anti-HER/2neu, B7.her2lgG3, anticuerpos biespecificos trifuncionales AS HER2, MAB AR-209, MAB 2B-1 y similares.

Los inhibidores de histona desacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido suberoilanolidohidroxámico (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.

- 35 Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, Mycograb™ (anticuerpo recombinante humano para HSP-90), nab-17AAG, NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090, VER-49009 y similares.

40 Los inhibidores de las proteínas de apoptosis incluyen HGS-1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 y similares.

Los productos conjugados de anticuerpo-fármaco incluyen anti-CD22-MC-MMAF, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19A, SGN-35, SGN-75 y similares.

- 45 Los activadores de la ruta del receptor de muerte incluyen TRAIL y anticuerpos u otros agentes que se dirigen a los receptores TRAIL o de muerte (p. ej., DR4 y DR5) como Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145 (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762, trastuzumab y similares.

50 Los inhibidores de cinesina incluyen inhibidores de Eg5 tales como AZD-4877 y ARRY-520, inhibidores de CENPE tales como GSK-923295A, y similares.

Los inhibidores de JAK2 incluyen CEP-701 (lesaurtinib), XL019, INCB-018424 y similares.

- 55 Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162, PD-325901, PD-98059 y similares.

Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, ICC-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inhibidores competitivos de ATP TORC1/TORC2, incluyendo PI-103, PP242, PP30 y Torin 1, y similares.

60 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen Amigesic™ (salsalato), Dolobid™ (diflunisal), Motrin™ (ibuprofeno), Orudis™ (cetoprofeno), Relafen™ (nabumetona), Feldene™ (piroxicam), crema de ibuprofeno, Aleve™ y Naprosyn™ (naproxeno), Voltaren™ (diclofenaco), Indocin™ (indometacina), Clinoril™ (sulindaco), Tolectin™ (tolmetina), Lodine™ (etodolaco), Toradol™ (cetorolaco), Daypro™ (oxaprozina) y similares.

Los inhibidores de PDGFR incluyen CP-673451, CP-868596 y similares.

Los agentes quimioterapéuticos de platino incluyen cisplatino, Eloxalin™ (oxaliplatino), eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, Paraplatino™ (carboplatino), picoplatino, satraplatino y similares.

5 Los inhibidores de la quinasa tipo polo incluyen BI-2536 y similares.

Los inhibidores de la fosfoinositido-3 quinasa incluyen wortmanina, LY-294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 y similares.

10 Los análogos de tromboespondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.

Los inhibidores de VEGFR incluyen Avastin™ (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, Angiozyme™ (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO) y Chiron (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547632, IM-862, Macugen™ (pegaptanib), Nexavar™ (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787 o ZK-222584), Sutent™ (sunitinib o SU-11248), trampa de VEGF, Zactima™ (vandetanib o ZD-6474) y similares.

Los antibióticos incluyen antibióticos intercalantes tales como aclarrubicina, actinomicina D, amrrubicina, anamicina, Adriamicina™ (doxorubicina), Blenoxane™ (bleomicina), daunorrubicina, Caelyx™ y Myocet™ (doxorubicina liposomal), elsamitrucina, epirubicina, glarrubicina, idarrubicina, mitomicina C, nemorrubicina, neocarcinostatina, peplomicina, pirarrubicina, rebecamicina, estimalámero, estreptozocina, Valstar™ (valrubicina), zinostatina y similares.

Los inhibidores de la topoisomerasa incluyen aclarrubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatearina, belotecán, BN-80915, Camptosar™ (hidrocloruro de irinotecán), camptotecina, Cardioxane™ (dexrazoxano), diflomotecán, edotecarina, Ellence™ y Pharmorubicin™ (epirubicina), etopósido, exatecán, 10-hidroxycamptotecina, gimatecán, lurtotecán, mitoxantrona, oratecina, pirarubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, toptotecán y similares.

Los anticuerpos incluyen Avastin™ (bevacizumab), anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, Erbitux™ (cetuximab), Humax-CD4™ (zanolimumab), anticuerpos específicos de IGF1R, lintuzumab, Panorex™ (edrecolomab), Rencarex™ (WX G250), Rituxan™ (rituximab), ticilimumab, trastuzumab, anticuerpos CD20 tipos I y II y similares.

Las terapias hormonales incluyen Arimidex™ (anastrozol), Aromasin™ (exemestano), arzoxifeno, Casodex™ (bicalutamida), Cetrotide™ (cetorelix), degarelix, deslorelina, Desopan™ (trilostano), dexametasona, Drogeinil™ (flutamida), Evista™ (raloxifeno), Afema™ (fadrozol), Fareston™ (toremifeno), Faslodex™ (fulvestrant), Femara™ (letrozol), formestano, glucocorticoides, Hectorol™ (doxercalciferol), Renagel™ (carbonato de sevelámero), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, Megace™ (megestrol), Mifeprex™ (mifepristona), Nilandron™ (nilutamida), tamoxifeno incluyendo Nolvadex™ (citrato de tamoxifeno), Plenaxis™ (abarelix), prednisona, Propecia™ (finasterida), rilostane, Suprefact™ (buserelina), hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), incluyendo Trelstar™ (triptorelina), histrelina incluyendo Vantas™ (implante de histrelina), Modrastane™ (trilostano), Zoladex™ (goserelina) y similares.

Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089 o CB1093), lexacalcitol (KH1060), fenretinida, Panretin™ (alitretinoína), tretinoína incluyendo Atragen™ (tretinoína liposomal), Targretin™ (bexaroteno), LGD-1550 y similares.

Los inhibidores de PARP incluyen ABT-888, olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 y similares.

Los alcaloides vegetales incluyen vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

Los inhibidores del proteasoma incluyen Velcade™ (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.

Ejemplos de los agentes inmunológicos incluyen interferones y otros agentes que aumentan la inmunidad. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, Actimmune™ (interferón gamma-1b), interferón gamma-n1, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen Alfaferona (IFN-α), BAM-002 (glutatión oxidado), Beromun™ (tasonermina), Bexxar™ (tositumomab), Campath™ (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno 4 de linfocitos citotóxicos), dacarbazina, difitox, epratuzumab, Granocyte™ (lenograstim), lentinano, interferón alfa leucocitario, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna contra el melanoma, mitumomab, molgramostim, Mylotarg™ (gemtuzumab ozogamicina), Neupogen™ (filgrastim), OncoVAC-CL, OvaRex™ (oregovomab), pentumomab (Y-muHMFG1), Provenge™ (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofiran, teceleuquina, Theracys™ (BCG o bacilo de Calmette-Guerin), ubenimex, Virulizin™ (agente inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Sustancia Específica de Maruyama o SSM), WF-10

(tetraclorodecaóxido o TCDO), Proleukin™ (aldesleukina), Zadaxin™ (timalfasina), Zenapax™ (daclizumab), Zevalin™ (90Y-ibritumomab tiuxetano) y similares.

5 Los modificadores de respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de células de tejidos para dirigirlos para que tengan actividad anti-tumoral, e incluyen creстина, lentinano, sizofirano, picibanilo, PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.

10 Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (arabinósido de citosina, ara C o arabinósido C), doxifluridina, Fludara™ (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, Gemzar™ (gemcitabina), Tomudex™ (raltitrexed), triacetiluridina, Troxatyl™ (troxacitabina) y similares.

Los análogos de la purina incluyen Lanvis™ (tioguanina), Purinethol™ (mercaptipurina) y similares.

15 Los agentes antimetabólicos incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxi-fenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS-247550), paclitaxel, Taxotere™ (docetaxel), larotaxel (PNU-100940, RPR-109881 o XRP-9881), patupilona, vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética) y similares.

20 Los inhibidores de la ubiquitina ligasa incluyen inhibidores de MDM2 como nutlinas, inhibidores de NEDD8 tales como MLN4924, y similares.

Las composiciones de esta invención también se pueden usar como radiosensibilizadores que mejoran la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de la radioterapia incluyen, pero no se limitan a, radioterapia de haz externo (XBRT), teleterapia, braquiterapia, radioterapia de fuente sellada, radioterapia de fuente no sellada y similares.

25 Adicional o alternativamente, una composición de la presente invención se puede administrar en una terapia combinada con uno o más agentes antitumorales o quimioterapéuticos seleccionados entre Abraxane™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de farnesil transferasa), Advexin™ (vacuna de Ad5CMV-p53 o contusogene ladenovec), Altacor™ o Mevacor™ (lovastatina), Ampligen™ (poli(I)-poli(C12U), un ARN sintético), Aptosyn™ (exisulind), Aredia™ (ácido pamidróico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), Avage™ (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combretastatina), BEC2 (mitumomab), caquectina o caquexina (factor de necrosis tumoral), Canvaxin™ (vacuna contra el melanoma), CeaVac™ (vacuna contra el cáncer), Celeuk™ (celmoleuquina), histamina incluyendo Ceplene™ (dihidrocloreuro de histamina), Cervarix™ (vacuna contra el virus del papiloma humano adsorbida en coadyuvante (VPH)AS04), CHOP (Cytoxan™ (ciclofosfamida) + adriamicina™ (doxorubicina) + Oncovin™ (vincristina) + prednisona), combretastatina A4P, Cypat™ (ciproterona), DAB(389)EGF (dominios catalíticos y de translocación de la toxina diftérica fusionados a través de un conector Su-Ala al factor de crecimiento epidérmico humano), dacarbazina, dactinomicina, Dimericine™ (loción liposomal T4N5), ácido 5,6-dimetilxantenon-4-acético (DMXAA), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecán), eniluracilo (etiniluracilo), escualamina incluyendo Evizon™ (lactato de escualamina), enzastaurina, EPO-906 (epotilona B), Gardasil™ (vacuna recombinante del virus del papiloma humano tetravalente (tipos 6, 11, 16, 18)), Gastrimmune™, Genasense™ (oblimersen), GMK (vacuna conjugada gangliósidos), GVAX™ (vacuna contra el cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin besudotox), exotoxina de pseudomonas IL-13, interferón-α, interferón-γ, Junovan™ y Mepact™ (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), Neovastat™ (AE-941), Neutrexin™ (trimetrexato glucuronato), Nipent™ (pentostatina), Onconase™ (ranpirinase, una enzima ribonucleasa), Oncophage™ (vitespen, tratamiento de vacuna contra el melanoma), Oncovax™ (vacuna de IL-2), Orathecin™ (rubitecan), Osidem™ (fármaco celular basado en anticuerpo), MAb OvaRex™ (anticuerpo monoclonal murino), nanopartícula estabilizada por albúmina de paclitaxel, paclitaxel, Pandimex™ (saponinas de aglicona de ginseng que comprenden 20(S)-protopanaxadiol (APPD) y 20(S)-protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, Panvac™-VF (vacuna contra el cáncer en investigación), pegaspargasa, peginterferón alfa (PEG interferón A), fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, Removab™ (catumaxomab), Revlimid™ (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), Somatuline™ LA (lanreótida), Soriatane™ (acitretina), estaurosporina (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), Targretin™ (bexaroteno), Taxoprexin™ (ácido docosahexaenoico (DHA) + paclitaxel), Telcyta™ (canfosfamida, TLK-286), Temodar™ (temozolomida), tesmilifeno, tetrandrina, talidomida, Theratope™ (vacuna STn-KLH), Thymitaq™ (dihidrocloreuro de nolatrexed), TNFerade™ (adenovector: portadores de ADN que contiene el gen del factor de necrosis tumoral-α), Tracleer™ o Zavesca™ (bosentano), TransMID-107R™ (KSB-311, toxinas de la difteria, tretinoína (Retin-A), Trisenox™ (trióxido de arsénico), Ukrain™ (derivado de los alcaloides de la planta celidonia mayor), Virulizin™, Vitaxin™ (anticuerpo anti-αvβ3), Xcytrin™ (motexafin gadolinio), Xinlay™ (atrasentano), Xyotax™ (paclitaxel poliglumex), Yondelis™ (trabectedina), ZD-6126 (N-acetilcolquinol-O-fosfato), Zinecard™ (dexrazoxano), ácido zoledrónico, zorrubicina y similares.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar adicionalmente la invención sin limitarla.

Ejemplo 1: Preparación y caracterización de los productos de dispersión sólida

5 Se produjeron formulaciones de varias composiciones como se muestra en la Tabla 1 a continuación. Se mezcló ABT-263 en un mezclador con una mezcla pre-granulada de Copovidona (copolímero de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo) y el solubilizante o los solubilizantes. Donde se indique, se añadió 1% de dióxido de silicio coloidal para mejorar las propiedades de flujo. La mezcla en polvo se extruyó en un extrusor Leistritz micro 18 GMP a una temperatura de extrusión como se muestra en la Tabla 1.

10 La biodisponibilidad absoluta compara la biodisponibilidad (estimada como el área bajo la curva, o AUC) del fármaco activo en la circulación general después de la administración oral con la biodisponibilidad del mismo fármaco después de la administración intravenosa. En la Tabla 1 la biodisponibilidad F se determinó después de la administración de una dosis de ABT-263 de 50 mg a perros alimentados.

15 Tabla 1

Formulación	1	2	3	4	5	6	7	8
ABT-263	2HCl 10%	2HCl 10,7%	2HCl 10,7%	2HCl 10,7%	2HCl 10%	2HCl 10%	2HCl 10%	2HCl 10%
Copovidona (%)	80	72,3	72,3	72,3	80	79	80	79
Ps-20 (%)	10	10		5				
Span 20 (%)					5	5		
Vitamina E-TPGS (%)			10	2			5	5
SDS (%)		6	6	6				
PG (%)				3	5	5	5	5
Dióxido de silicón coloidal (%)		1	1	1		1		1
Temp. de extrusión (°C)	140	140	140	140	140	140	130	130
Suma de productos de degradación (%)	1,83	1,11	1,22	1,05	2,78	1,07	1,68	0,93
Suma de sulfóxidos (%)	N/D	0,77	0,71	0,69	N/D	N/D	N/D	N/D
F (%)	27,5	32,6	25,9	27,0	31,7	N/D	N/D	N/D
F (%) para la solución de lípidos comparativa en el mismo estudio *	22,4	31,5	29,2	29,2	22,4	N/D	22,4	N/D
F relativa (%)	122,8	103,5	88,7	92,5	141,5		119,2	

Tabla 1 (continuación)

Formulación	9	10	11	12	13	14	15
ABT-263	2HCl 10,7%	2HCl 10,7%	2HCl 10,7%	Na 10%	f.b. 10%	f.b. 10%	2HCl 10,7%
Copovidona (%)	78,3	78,3	72,3	79	79	79	72,3
Ps-20 (%)				10			
Span 20 (%)							10
Vitamina E-TPGS (%)	5	5	5		10	10	
SDS (%)			5				6
PG (%)	5	5	5				
Dióxido de silicón coloidal (%)	1	1	1	1	1	1	1
Temp. de extrusión (°C)	130	135	140	130	125	130	130
Suma de productos de degradación (%)	0,66	0,83	1,23	0,73	0,80	0,41	1,27
Suma de sulfóxidos (%)	0,37	0,42	0,72	0,29	0,43	0,30	0,62
F (%)	N/D	29,6	N/D	32,1	33,7	N/D	N/D
F (%) para la solución de lípidos comparativa en el mismo estudio *	N/D	N/D	N/D	31,5	N/D	N/D	N/D
F relativa (%)				101,9			

Abreviaturas utilizadas: "2HCl", sal dihidrocloruro de ABT-263; "Na", sal de sodio de ABT-263; "f.b." base libre de ABT-263; "PS-2", Polisorbato 20; "SDS", laurilsulfato de sodio; "Vitamina E-TPGS", succinato de alfa tocoferil polietilenglicol; "PG", propilenglicol; N/D, no determinado

* 25 mg ABT-263/l en Phosal 53 NCC/etanol (90:10)

** calculado tomando la biodisponibilidad F para la solución de lípidos comparativa como 100%

Ejemplo 2: Evaluación de la biodisponibilidad

25 a) Protocolo para los estudios de biodisponibilidad oral

Para la evaluación de la biodisponibilidad, los productos extrudidos como se describe en el Ejemplo 1 se molieron y se cargaron en cápsulas. Cada cápsula contenía 50 mg de ABT-263.

La respuesta a la dosis y el efecto de los alimentos para dos formulaciones se evaluaron en perros beagle (ambos sexos, peso aproximado: 10 kg). Grupos de 5 perros recibieron cada uno una dosis oral 50 mg (1 cápsula/perro), 100 mg (2 cápsulas/perro) o 200 mg (4 cápsulas/perro) de ABT-263 en condiciones tanto de ayuno como de alimentación. La dosis estuvo seguida de aproximadamente 10 mililitros de agua. Para todos los estudios, los perros beagle se mantuvieron en ayunas durante la noche antes de la dosificación, pero se les permitió agua ad libitum. La comida fue devuelta a los perros -30 minutos antes de la dosificación (condiciones de alimentación) o 4 horas después de la dosificación (ayunas). Un período de lavado/recuperación de una semana separó los dos períodos de dosificación. Las muestras de sangre se obtuvieron de cada animal antes de la dosificación y en momentos convenientes elegidos entre 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 15, 24, 36 y 48 horas después de la administración del fármaco. El plasma fue separado de los glóbulos rojos mediante centrifugación y se congelaron (-30°C) hasta su análisis. Las concentraciones de ABT-263 se determinaron mediante HPLC de fase inversa-MS/MS después de la extracción líquido-líquido de las muestras de plasma. El área bajo la curva (AUC) se calculó mediante el método trapezoidal durante el transcurso de tiempo del estudio. Cada forma de dosificación se evaluó en un grupo que contenía 5 perros; los valores referidos son promedios para cada grupo de perros.

b) Influencia de la dosificación y la aplicación a perros en ayunas o alimentados

Las formulaciones 6 u 8 de ABT 263 tal como se definen en la Tabla 1 se administraron a perros en ayunas o alimentados a dosis correspondientes a las cantidades de ABT-263, como se indica en la Fig. 1 y la Fig. 2. Con posterioridad, las concentraciones plasmáticas de ABT-263 se determinaron a partir de muestras de sangre tomadas en los momentos indicados. En la Fig. 1 y la Fig. 2 los símbolos abiertos y cerrados representan los perros alimentados o en ayunas, respectivamente. Los cuadrados, triángulos y círculos representan una dosis de 50 mg, 100 mg, 200 mg o ABT-263, respectivamente.

Para ambas formulaciones concentraciones en plasma de ABT-263 fueron mayores cuando se administraron a perros alimentados. Este efecto fue más prominente en las dosis más altas de 100 mg y 200 mg. En los perros alimentados se pudo observar una linealidad de la dosis. Los valores de AUC de la Formulación 6 en los perros en ayunas fueron 40-60% más bajos que en los perros alimentados. Cuando se administró la Formulación 8, los valores de AUC fueron aproximadamente 30% menores en los perros en ayunas.

c) Comparación de una formulación de base libre frente a una formulación de sal de HCl

Los perros alimentados por vía oral recibieron una de las dos formulaciones siguientes en forma de una cápsula que contenía la Formulación 13 o la Formulación 10 como se indica en la Tabla 1, equivalente a una cantidad de 50 mg de ABT-263.

Las concentraciones plasmáticas de ABT-263 se determinaron a partir de muestras de sangre tomadas en los momentos indicados en la Fig. 3, que muestra la concentración en plasma media de cinco perros tratados con la Formulación 13 o la Formulación 10, respectivamente.

Los datos de biodisponibilidad obtenidos a partir de este experimento se resumen en la Tabla 2 de más abajo (mostrados como el valor medio de 6 animales; desviación típica entre paréntesis).

Tabla 2

Formulación	C _{max}	C _{max} /D	T _{max}	AUC	AUC/D	F
13	10,4 (2,1)	2,03	3,2 (0,5)	78,7 (15,7)	15,3	33,7 (5,5)
10	8,6 (0,7)	1,74	3,6 (0,6)	67,6 (7,9)	13,4	29,6 (3,4)

C_{max}: concentración máxima de ABT-263 en el plasma (unidad: µg/ml)
 C_{max}/D: concentración máxima por dosis (unidad: µg/ml por mg/kg)
 T_{max}: tiempo hasta la concentración en plasma máxima (unidad: h)
 AUC: área bajo la curva de concentración en plasma (unidad: µg·h/ml)
 AUC/D: área bajo la curva por dosis (unidad: µg·h/ml por mg/kg)
 F: biodisponibilidad media (unidad: %)

Ejemplo 3: Estabilidad durante el almacenamiento

Para las formulaciones seleccionadas (6 y 8 de acuerdo con la Tabla 1) se determinó la estabilidad de almacenamiento. Las formulaciones se mantuvieron en recipientes cerrados en condiciones ambientales (aproximadamente 19°C a 25°C a HR de 60% o menos). El contenido de ABT-263 y el contenido de productos de degradación del ingrediente activo incluyendo sulfóxidos se determinaron al comienzo del período de almacenamiento (valor inicial) y después de 4 meses de separación a través de HPLC (o UPLC) y la detección con un detector UVN1S. Los resultados se muestran en la Tabla 3 de más abajo.

Tabla 3

Formulación	6	8
Contenido (inicial)	97,8%	97,0%
productos de degradación (iniciales)	1,07%	0,93%
Contenido (después de 4 meses)	96,7%	98,9%
productos de degradación (después de 4 meses)	1,16%	0,96%

Las formulaciones eran químicamente estables puesto que el contenido y los niveles de impurezas y se mantuvieron sin cambios durante el almacenamiento.

Ejemplo 4: Determinación de la formación de sulfóxido

Las formulaciones 2, 3, 12, 4, 9, 11, 10, 13 y 14 según se definen en la Tabla 1 se evaluaron para determinar la formación de sulfóxido en un estudio de estabilidad acelerada, utilizando exposición en un recipiente abierto a una humedad relativa de 40°C/75%. El contenido de sulfóxido se determinó al comienzo del experimento (menos de 0,8% en todos los casos), después de 1 semana, 3 semanas y 6 semanas para las formulaciones referidas en la Fig. 4, y en los momentos elegidos entre 4 semanas, 5 semanas y 7 semanas para las formulaciones referidas en la Fig. 5.

Los datos mostrados en la Fig. 4 indican que las temperaturas de extrusión más bajas causan contenidos más bajos de sulfóxidos. Comparativamente también se observaron bajos niveles de sulfóxidos en las formulaciones referidas en la Fig. 5, todas las cuales se extrudieron a temperaturas de 135°C o menos. Los contenidos de sulfóxido aumentaron más significativamente con las formulaciones 2 y 4, ambas las cuales contienen polisorbato 20. Por lo tanto, la inclusión de polisorbato 20 parece promover la formación de sulfóxidos.

En un segundo experimento se determinó la formación de sulfóxido en la muestras, que se mantuvieron en botellas HDPE de 42,52 g (1,5 oz) cerradas a una humedad relativa de 40°C/75 por ciento. Los resultados se muestran en la Fig. 6 y la Fig. 7.

Ejemplo 5: Cristalinidad de los productos extrudidos de ABT-263

Se fabricaron las formulaciones 9, 2, 13 y 14 como se define en la Tabla 1, utilizando los parámetros de proceso como se indica en la Tabla 4 de más abajo. Los materiales extrudidos se evaluaron para determinar la presencia de ingrediente activo cristalino mediante microscopía de polarización.

Tabla 4

Formulación	10	13	14	15
Parámetros de proceso:				
Tasa de alimentación	0,5 kg/h	1,0 kg/h	1,0 kg/h	0,5 kg/h
Temperatura	135°C	125°C	130°C	130°C
Datos de proceso:				
Cristalinidad	detectada	no detectada	no detectada	no detectada

Ejemplo 6: Cristalinidad de productos extrudidos de ABT-263 durante un almacenamiento prolongado

Varios productos extrudidos como se indica en la Tabla 5 se mantuvieron en condiciones de envejecimiento acelerado en platos abiertos o botellas cerradas. En los momentos indicados se evaluó la presencia de ingrediente activo cristalino por medio de microscopía de polarización.

Tabla 5: Estabilidad física (cristalinidad)

Tiempo	0 semanas	1 semana	3 semanas	6 semanas	1 mes
Condiciones de almacenamiento		plato abierto 40°C/75% RH			botellas HDPE de 42,52 g, cerradas, 40°C/75% HR
2	detectada (++)	detectada (++)	detectada (++)	detectada (++)	detectada (++)
3	detectada (++)	detectada (++)	detectada (++)	detectada (++)	detectada (++)
12	no detectada	no detectada	no detectada	no detectada	no detectada
4	no detectada	detectada (+)	detectada (++)	detectada (++)	detectada (++)
9	detectada (+)	no detectada	no detectada	detectada (+)	detectada (+)
11	detectada (+)	detectada (++)	detectada (++)	detectada (++)	detectada (++)
10	detectada (+)	detectada (+)	detectada (+)	detectada (+)	detectada (+)
13	no detectada	no detectada	no detectada	no detectada	no detectada
14	no detectada	no detectada	no detectada	no detectada	no detectada
(+) pocos cristales detectados (++) numerosos cristales detectados					

Ejemplo 7: Fabricación de comprimidos

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se obtuvo un material extrudido a partir de los ingredientes del producto dispersión sólida enumerados en la Tabla 6 de más abajo. Los producto extrudidos del Ejemplo 1 se molieron y el polvo se mezcló con los excipientes de formación de comprimidos enumerados en la Tabla 6. Se utilizó una prensa de comprimidos de un solo punzón para preparar comprimidos que contenían 50 mg de ABT-263.

10 Tabla 6: Composición de comprimidos

Formulación	16	17	18
Producto extrudido (base libre de ABT-263:Copovidona:Vitamina E-TPGS:Dióxido de silicona col. 10:79:10:1)	98%	83%	83%
Croscarmelosa sódica			15%
Manitol		15%	
Dióxido de silicona col.	1,0%	1,0%	1,0%
Estearil fumarato de sodio	1,0%	1,0%	1,0%
Masa total del comprimido	510,2 mg	602,4 mg	602,4 mg

- 15 Los comprimidos se sumergieron en HCl 0,1 N a una temperatura de 37°C (para imitar las condiciones del estómago) y se agitaron mediante rotación de la paleta a una velocidad de 75 revoluciones por minuto (rpm). La cantidad de ABT-263 liberada se determinó en diversos momentos mediante HPLC-UV/VIS. Los resultados se muestran en la Fig. 8.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende un producto de dispersión sólida que comprende un ingrediente farmacéuticamente activo, al menos un polímero farmacéuticamente aceptable, y al menos un solubilizante farmacéuticamente aceptable, siendo dicho ingrediente farmacéuticamente activo N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida, una sal, hidrato o solvato del mismo.
2. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en donde el solubilizante farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en solubilizadores no iónicos, solubilizantes aniónicos y combinaciones de los mismos.
3. La forma de dosificación de la reivindicación 2, en donde el solubilizante no iónico farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de ésteres de ácidos grasos de poliol, ésteres de ácidos grasos de polioles polialcoxilados, éteres de alcoholes grasos polialcoxilados, compuestos de tocoferilo y mezclas de dos o más de los mismos, y en donde el solubilizante aniónico farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en alquilsulfatos, alquilcarboxilatos, alquilbenzolsulfatos y alcanosulfonatos secundarios.
4. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en donde el solubilizante farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en compuestos de tocoferilo que tienen un radical polialquilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán y ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán.
5. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en donde el solubilizante farmacéuticamente aceptable comprende al menos uno de succinato de alfa tocoferil polietilenglicol, monolaurato de sorbitán y monolaurato de polioxietilensorbitán.
6. La forma de dosificación de la reivindicación 2, que comprende al menos un solubilizante no iónico farmacéuticamente aceptable y al menos un solubilizante aniónico farmacéuticamente aceptable.
7. La forma de dosificación de la reivindicación 6, en donde el solubilizante no iónico farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán y succinato de alfa tocoferil polietilenglicol; y el solubilizante aniónico farmacéuticamente aceptable es laurilsulfato de sodio.
8. La forma de dosificación de la reivindicación 1, que contiene un disolvente no volátil para el ingrediente farmacéuticamente activo, siendo dicho disolvente líquido a temperatura ambiente.
9. La forma de dosificación de la reivindicación 8, en donde dicho disolvente no volátil es propilenglicol.
10. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en donde dicho polímero farmacéuticamente aceptable es un homopolímero o copolímero de N-vinilpirrolidona.
11. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en donde dicho polímero farmacéuticamente aceptable es un copolímero de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo.
12. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en donde dicho ingrediente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en la base libre, la sal de sodio y la sal dihidrocloruro de N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida, y sus combinaciones.
13. La forma de dosificación de la reivindicación 1, que contiene al menos un aditivo seleccionado entre reguladores de flujo, disgregantes, agentes aumentadores de volumen y lubricantes.
14. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en donde el producto de dispersión sólida comprende de aproximadamente 0,5 a 40% en peso del ingrediente farmacéuticamente activo, de 40 a 97,5% en peso de dicho al menos un polímero farmacéuticamente aceptable, de 2 a 20% en peso de dicho al menos un solubilizante, y de 0 a 15% en peso de aditivos.
15. La forma de dosificación de la reivindicación 1, que comprende menos de 1,5% en peso de productos de descomposición de sulfóxido del ingrediente activo, con respecto al peso del ingrediente activo.
16. La forma de dosificación de la reivindicación 1, que comprende menos de 1,2% en peso de productos de descomposición de sulfóxido del ingrediente activo, con respecto al peso del ingrediente activo.

17. La forma de dosificación de la reivindicación 1, que comprende menos de 0,9% en peso de productos de descomposición de sulfóxido del ingrediente activo, con respecto al peso del ingrediente activo.
- 5 18. La forma de dosificación de la reivindicación 1, en donde el producto de dispersión sólida es una mezcla procesada en estado fundido, solidificada.
19. La forma de dosificación de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo, mediante la administración a un sujeto que lo necesite.
- 10 20. La forma de dosificación de la reivindicación 19, en donde el trastorno proliferativo se selecciona entre tumores y cánceres.
- 15 21. La forma de dosificación de la reivindicación 20, en donde el trastorno proliferativo se selecciona del grupo que consiste de mesotelioma, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de la cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer uterino, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de hueso, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal (gástrico, colorrectal y duodenal), leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer testicular, cáncer hepatocelular (hepático y del conducto biliar), tumor del sistema nervioso central primario o secundario, tumor cerebral primario o secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfoma linfocítico, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides con origen en células T o células B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de riñón y uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma no Hodgkin, tumores del eje espinal, glioma del tronco cerebral, adenoma de la pituitaria, cáncer adrenocortical, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, y combinaciones de los mismos.
- 20 25 30
22. Un procedimiento para preparar una forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, que comprende:
(a) preparar una masa fundida homogénea del ingrediente farmacéuticamente activo o una sal, hidrato o solvato del mismo, el al menos un polímero farmacéuticamente aceptable y al menos un solubilizante, y
(b) permitir que la masa fundida se solidifique para obtener un producto de dispersión sólida.
- 35
23. El procedimiento de la reivindicación 22, que comprende adicionalmente moler dicho producto de dispersión sólida y comprimir dicho producto de dispersión sólida en un comprimido.
- 40 24. El procedimiento de la reivindicación 22, que comprende adicionalmente moler dicho producto de dispersión sólida y cargar dicho producto de dispersión sólida en una cubierta de cápsula.

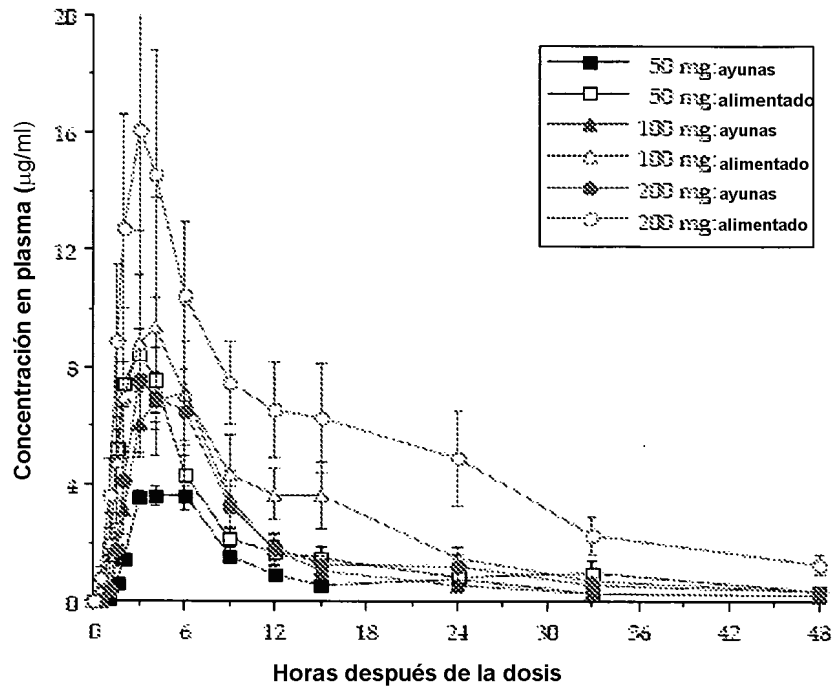


Fig. 1

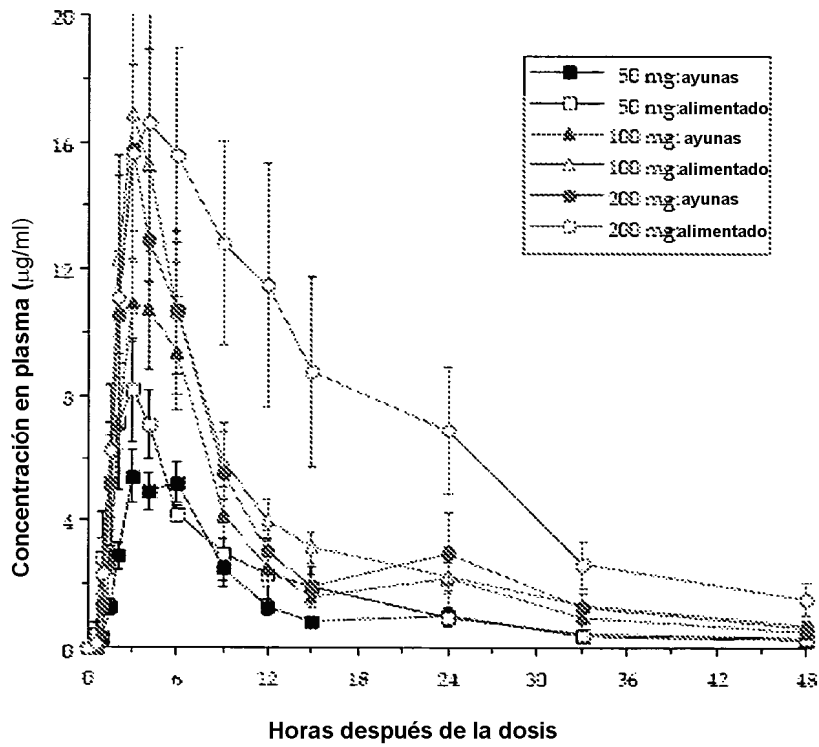


Fig. 2

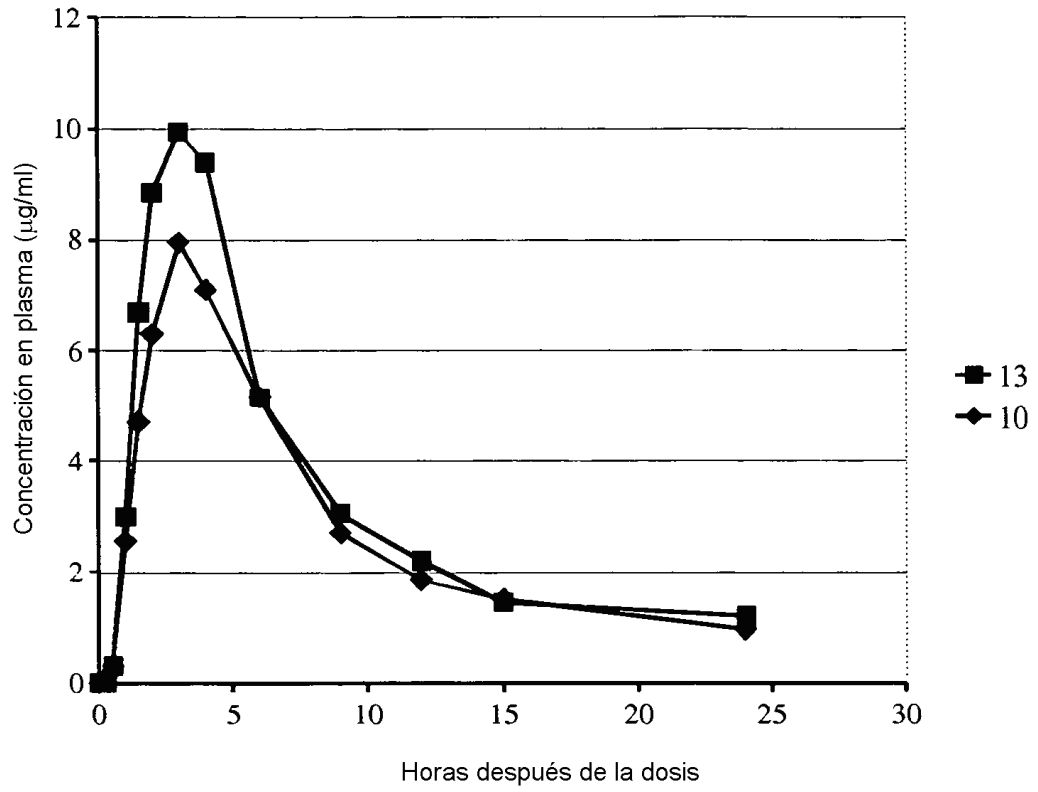


Fig. 3

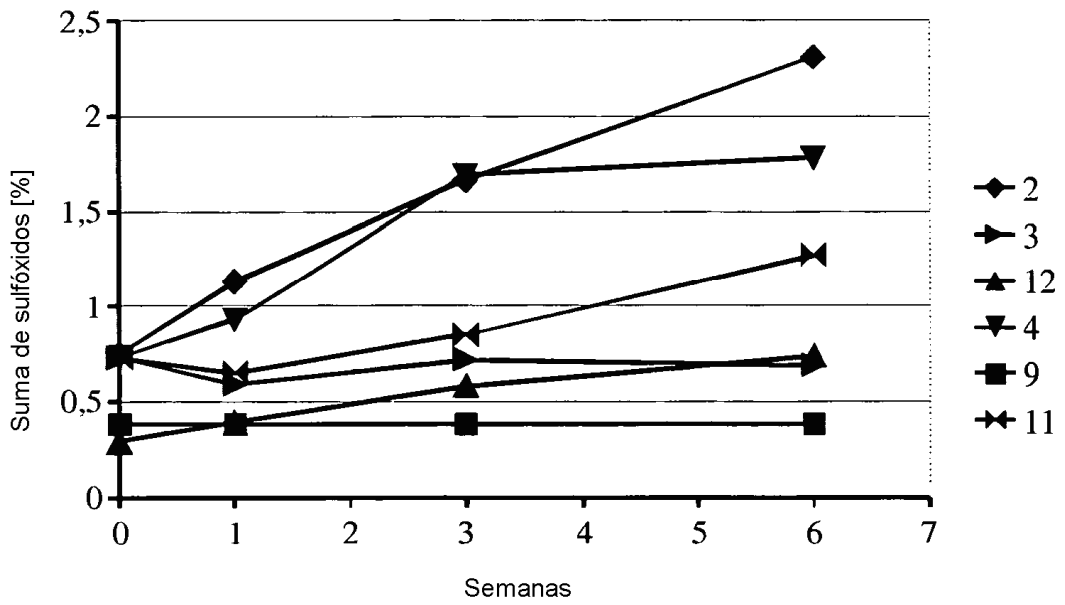


Fig. 4

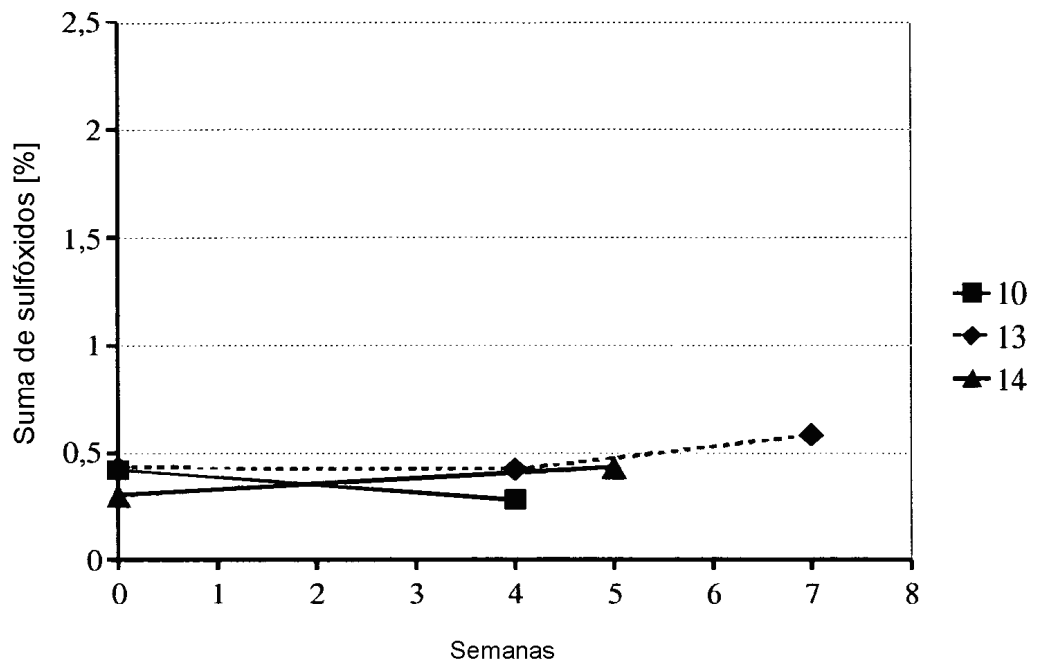


Fig. 5

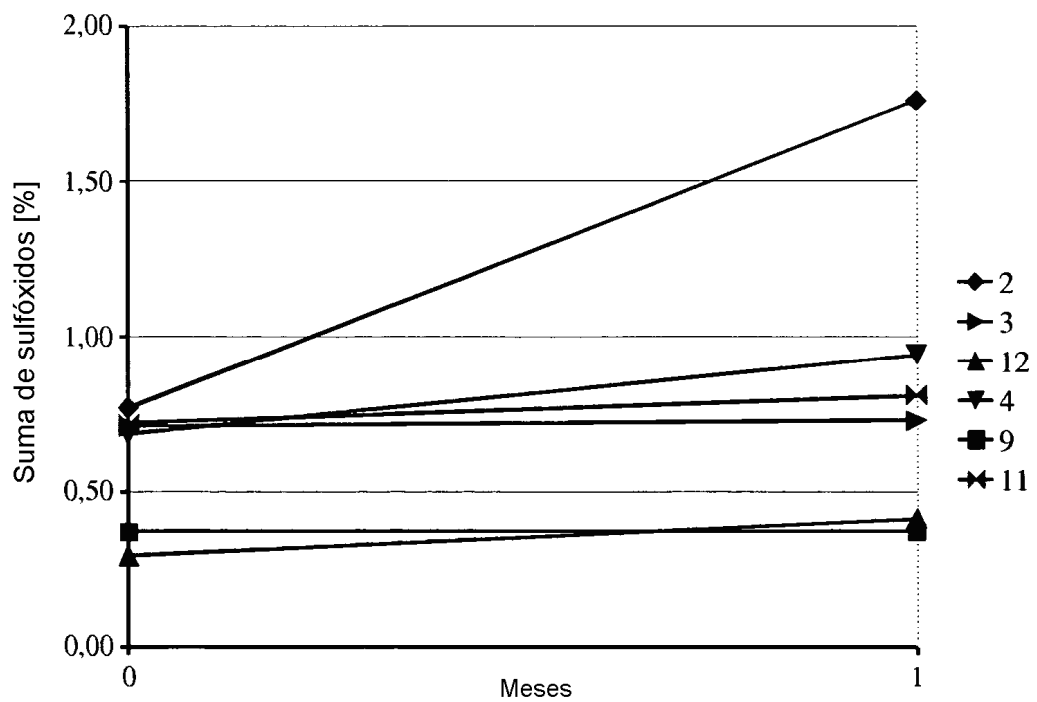


Fig. 6

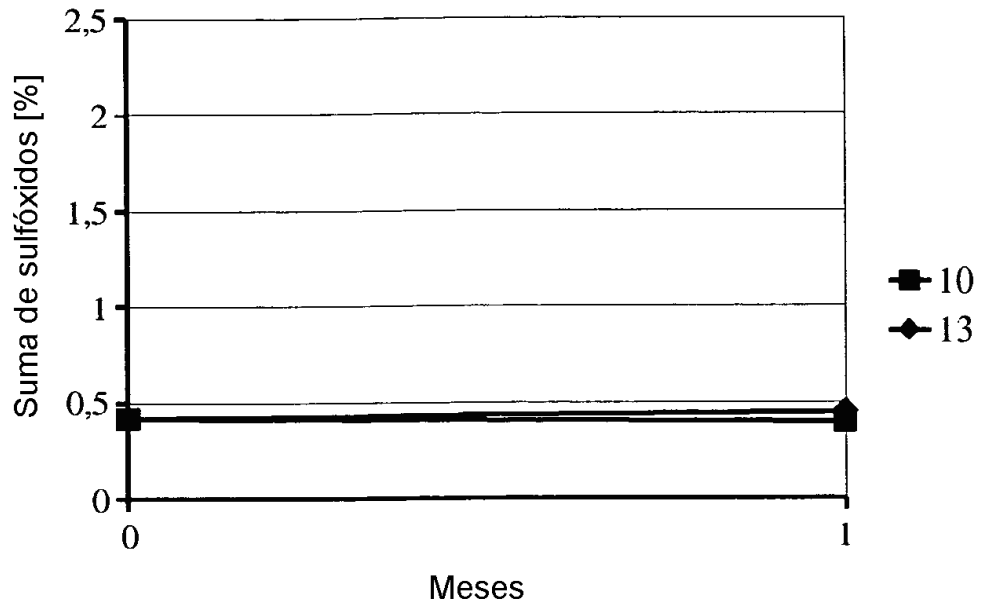


Fig. 7

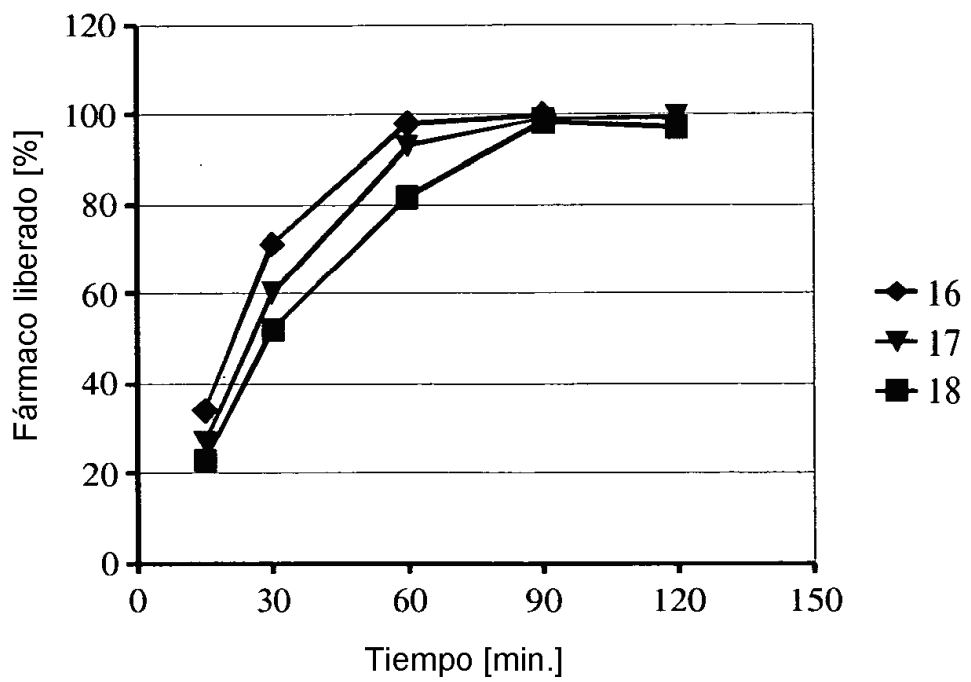


Fig. 8