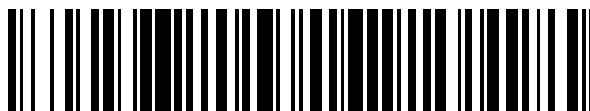


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 178**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/502** (2006.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.10.2009 PCT/GB2009/051309**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.04.2010 WO10041051**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2009 E 09740728 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2346495**

54 Título: **Formulación farmacéutica 514**

30 Prioridad:

**07.10.2008 US 103347 P**

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

**25.01.2017**

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA UK LIMITED (100.0%)  
1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical  
Campus  
Cambridge CB2 0AA , GB**

72 Inventor/es:

**BECHTOLD, MICHAEL, KARL;  
PACKHAEUSER, CLAUDIA, BETTINA;  
CAHILL, JULIE, KAY;  
FASTNACHT, KATJA, MAREN;  
LIEPOLD, BERND, HARALD;  
LENNON, KIERAN, JAMES y  
STEITZ, BENEDIKT**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 598 178 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

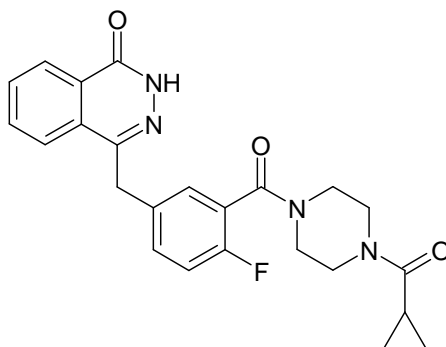
Formulación farmacéutica 514

Ciertas realizaciones de la invención divulgadas aquí se hicieron bajo un acuerdo de investigación conjunto entre Abbott GMBH & Co.KG y AstraZeneca UK Ltd.

- 5 La presente invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas con mayor biodisponibilidad y/o estabilidad y/o carga de fármaco, a procesos para preparar esas nuevas composiciones farmacéuticas.

En particular, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que contiene 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en una dispersión sólida con un polímero de matriz que tiene baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento. Un polímero de matriz particularmente adecuado es la copovidona. La invención también se refiere a una dosis farmacéutica diaria de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona provista por dicha formulación. Además, la invención se refiere al uso de copovidona en una composición en dispersión sólida con 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona para aumentar la biodisponibilidad y/o la estabilidad de la 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona, o para tratar el cáncer en un paciente.

La 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona (compuesto 1), que tiene la estructura siguiente:



20 se divulga y ejemplifica en la solicitud de patente internacional N° WO 2004/080976, (compuesto 168). Es un inhibidor de la poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) en la actualidad utilizado en ensayos clínicos para tratar cánceres, como el cáncer de mama y de ovario.

De acuerdo con WO2005/012524 y WO2005/053662, los compuestos inhibidores de PARP, como 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona, son particularmente eficaces para tratar cánceres cuyas células son defectuosas en la vía de reparación de la rotura de la doble cadena (RDC) del ADN mediante recombinación homóloga (RH). Los genes BRCA1 (NM\_007295) y BRCA 2 (NM\_000059) del cáncer hereditario de mama/ovario son sólo 2 de las muchas proteínas de la vía de reparación de RDC del ADN mediante RH. Otros integrantes de la vía de reparación de RDC del ADN mediante RH incluyen: ATM (NM\_000051), ATR (NM\_001184), DSS1 (U41515), RPA 1 (NM\_002945.2), RPA 2 (NM\_00294.6), RPA 3 (NM\_002974.3), RPA 4 (NM\_013347.1), Chk1 (NM\_001274.2), Chk2 (096017 GI:6685284), RAD51 (NM\_002875), RAD51L1 (NM\_002877), RAD51c (NM\_002876), RAD51L3 (NM\_002878), DMC1 (NM\_007068), XRCC2 (NM\_005431), XRCC3 (NM\_05432), RAD52 (NM\_002879), RAD54L (NM\_003579), RAD54B (NM\_012415), RAD50 (NM\_005732), MRE11A (NM\_005590) y NBS1 (NM\_002485). De este modo, por ejemplo, los cánceres de mama u ovario que son BRCA1+ y/o BRCA2+ podrían ser mucho más sensibles al tratamiento con un compuesto inhibidor de PARP, que los cánceres sin defectos en la vía de reparación de la rotura de la doble cadena (RDC) del ADN mediante recombinación homóloga (RH); permitiendo posiblemente un tratamiento monoterápico eficaz, y/o un tratamiento a dosis más bajas con menos efectos colaterales concomitantes o de menor intensidad.

La 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona (compuesto 1) es un compuesto ácido débil con un pKa de aproximadamente 12,5 (porción ftalazinona). Es esencialmente neutra en todo el rango de pH fisiológico. Se midió que la solubilidad acuosa de equilibrio del compuesto 1 era de alrededor de 0,10 mg/mL en todo el rango de tampones acuosos (pH 1-9); esta solubilidad aumenta hasta 0,12-0,20 mg/mL en medios gastrointestinales reales y simulados siendo la solubilidad más alta de 0,20 mg/mL en el líquido intestinal luego de una ingesta (consulte el ejemplo 1.1).

Se determinó que el compuesto 1 era moderadamente permeable, en comparación con el marcador de alta permeabilidad propranolol, cuando se lo investigó usando una línea celular Caco-2. El valor de Caco-2 Papp fue de  $3,67 \times 10^{-6}$  cm/s, que equivale a un valor de Peff humano de  $1,4 \times 10^{-4}$  cm/s. El compuesto 1 está en el límite de poco soluble en términos de formulación de fármacos siendo clase 4 tentativa (a dosis por encima de 25 mg) en el

Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) basado en esos valores de solubilidad y permeabilidad (consulte el Ejemplo 1).

Las predicciones acerca de la biodisponibilidad del compuesto 1, basadas en las mediciones de solubilidad y permeabilidad, sugieren que un comprimido de liberación inmediata (LI) sería adecuado para el compuesto 1. En efecto, compuestos con solubilidad, permeabilidad y rango de dosis similares, fueron formulados con éxito como comprimidos de LI (por ej. consulte Kasim et al. "Molecular properties of WHO essential drugs and provision of biopharmaceutics classification." *Molecular Pharmaceutics*. 1(1):85-96, 2004). Sin embargo cuando se los probó en perros, la exposición luego de la administración de un comprimido de LI convencional fue mucho menor que la esperada (consulte el Ejemplo 6; Figura 30).

La biodisponibilidad oral de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona para un paciente depende en cierta medida de la velocidad de disolución y la solubilidad del fármaco en el tracto digestivo. Se puede evaluar la biodisponibilidad de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona para una serie de formulaciones determinando el área bajo la curva (ABC) de una gráfica de concentración plasmática de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en función del tiempo transcurrido desde la administración de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona.

Los inventores fueron capaces de encarar la poca solubilidad de un comprimido de LI del compuesto 1 elaborando una formulación lipídica (Gelucire™ 44-14), y esta formulación se utilizó en ensayos clínicos de fase I y II. Sin embargo, con una carga alta de fármaco (>10%), se observó una menor exposición de la formulación lipídica (consulte el Ejemplo 6 y la Figura 13). Por lo tanto, sólo se hizo evidente un posible problema con la formulación lipídica de gelucire durante los estudios realizados de aumento de dosis que apuntaban a determinar la dosis máxima tolerada y, de ese modo, predecir la posible dosis terapéutica. Se comprendió que si la dosis terapéutica era de 400 mg, se debía administrar una formulación de Gelucire™ 44-14 con 10% de carga de fármaco como 16 cápsulas de tamaño 0. Esto no sólo presentaría problemas con el cumplimiento por parte del paciente, también tendría consecuencias comerciales, por ejemplo aumento de los costos de fabricación, acondicionamiento y transporte, etc.

En caso de que 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona fuera necesaria en dosis diarias superiores a 50 mg ó 100 mg, (de hecho se están probando dosis tan altas como 400 mg dos veces al día en ensayos clínicos), sería deseable encontrar una formulación de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona con mayor biodisponibilidad y una formulación que permitiera lograr una carga de fármaco suficiente para que se pudiera administrar mediante un número de unidades manejable (por ejemplo, menos de 4 por día).

Dicho aumento de la biodisponibilidad podría ser útil para permitir una reducción en la dosis diaria de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona necesaria para lograr una exposición biológica semejante a la observada con una formulación convencional, por ejemplo, un comprimido convencional de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona de LI.

Por consiguiente, existe el deseo de encontrar una formulación de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona con mayor biodisponibilidad y carga de fármaco con respecto a una formulación en comprimidos de LI convencional, idealmente una formulación con una biodisponibilidad buscada de alrededor de 90% (con respecto a una solución intravenosa), y una formulación que permita una suficiente carga de fármaco para reducir la cantidad de unidades que es necesario tomar cada vez, por ejemplo menos de 4 unidades e idealmente una o dos unidades.

La presente invención apunta a proporcionar una formulación de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona que reduzca al mínimo el tamaño y/o la cantidad de comprimidos o cápsulas necesarios para la dosis terapéuticamente eficaz, idealmente a menos de 4 unidades, preferentemente solo a una o dos unidades.

Con respecto al objetivo de aumentar el potencial terapéutico de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona, los inventores buscaron aumentar el potencial terapéutico logrando un aumento en la biodisponibilidad de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en una formulación que permitiera una carga de fármaco suficientemente alta (por ejemplo, mayor de 10%). En diferentes realizaciones la carga de fármaco será de al menos 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% o 60%. Se apreciará que cuanto mayor sea la carga de fármaco mayor será la probabilidad de inestabilidad, de modo que aunque pueda ser factible generar una formulación con un 60% de carga de fármaco puede ser preferible adoptar una menor carga de fármaco para mantener la estabilidad.

De los diversos enfoques de formulación disponibles, los inventores descubrieron que las formulaciones en dispersión sólida con tipos particulares de polímeros eran un medio de encarar uno o más de los objetivos establecidos antes. Por otra parte, se descubrió sorprendentemente que las formulaciones en dispersión sólida de la invención aumentaban la biodisponibilidad del compuesto 1 en comparación con las formulación lipídica de gelucire.

- En la actualidad los inventores descubrieron sorprendentemente que el potencial terapéutico de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona se puede aumentar formulando la 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en una dispersión sólida con un polímero de matriz que tenga baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento. Se encontró que el polímero de matriz copovidona era particularmente adecuado porque se podía usar en extrusión en fusión caliente sin necesidad de un plastificante y que proporcionaba un producto con una estabilidad aceptable, incluso con un 30% de carga de fármaco en el producto final (por ejemplo, un comprimido).
- Sería deseable además, identificar un polímero de matriz adecuado que pudiera ser formulado en una dispersión sólida con el fármaco utilizando cualquiera de las técnicas de dispersión sólida disponibles sin necesidad de otros tensioactivos/plastificantes, ya que, como se apreciará, la presencia de ciertos excipientes extraños podría comprometer la estabilidad del compuesto 1 (por ejemplo, la capacidad de permanecer en forma amorfa).
- Por consiguiente, en una realización la formulación en dispersión sólida de la invención no contiene un tensioactivo/plastificante.
- De acuerdo con este primer aspecto de la invención se estipula una formulación farmacéutica que contiene un principio activo en dispersión sólida con un polímero de matriz, en la que el principio activo es 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona o una de sus sales o solvatos, y el polímero de matriz tiene baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento.
- En una realización, el agente activo está presente en la formulación en forma amorfa estable. Cuando el agente activo está presente en la formulación en forma amorfa estable, la formulación puede estabilizar el agente activo en la formulación en la forma amorfa y puede reducir la conversión o reversión en otras formas.
- En ciertas realizaciones será deseable que la sal o el solvato del compuesto 1 sea una sal o solvato farmacéuticamente aceptable.
- Como se usa aquí, "polímero" significa una macromolécula compuesta de unidades estructurales repetidas que se conectan mediante enlaces químicos covalentes. El término abarca polímeros lineales y ramificados, polímeros cíclicos como oligosacáridos cíclicos (inclusive ciclodextrinas), homopolímeros y copolímeros, ya sean de origen natural, sintético o semisintético.
- Como se usa aquí, la expresión "polímero de matriz" significa un material que tiene baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento que comprende un polímero o una mezcla de dos o más polímeros.
- Como se usa aquí, "baja higroscopicidad" significa que tiene un contenido de agua de equilibrio < 10% a una humedad relativa del 50%, según se determina por la sorción dinámica de vapor (DVS, por sus siglas en inglés), divulgada en Bergren, M.S. Int. J. Pharm 103:103-114 (1994).
- Como se usa aquí, "elevada temperatura de ablandamiento" significa que el material, en la forma "como se recibe" (es decir, sin haber sido expuesto a una humedad elevada) tiene una temperatura de transición vítrea (T<sub>v</sub>) o un punto de fusión (P<sub>f</sub>) > 100 °C, determinados por calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés). Los expertos apreciarán que la T<sub>v</sub> es una medida apropiada para polímeros que están en estado amorfo o forma amorfa y que el P<sub>f</sub> es una medida apropiada para polímeros que están en estado cristalino o forma cristalina.
- Los polímeros de matriz adecuados para usar en la invención incluyen: copovidona, ftalato de hipromelosa (ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, HPMCP), acetato succinato de hipromelosa (acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, HPMCAS), -2-hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPBCD), hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC), polimetacrilatos (poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo 1:1; poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo), 1:1), hidroxipropilcelulosa (HPC) y acetato ftalato de celulosa (CAP).
- La copovidona es un copolímero aleatorio, lineal y sintético de N-vinil-2-pirrolidona (VP) y acetato de vinilo (VA) con la fórmula química (C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO)<sub>m</sub> (C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>)<sub>n</sub> en el que el contenido de VA es nominalmente 40% (pero puede variar, por ejemplo entre 35 y 41%). La adición de acetato de vinilo a la cadena del polímero de vinilpirrolidona reduce la higroscopicidad y la temperatura de transición vítrea (T<sub>v</sub>) del polímero con respecto a la Povidona (polivinilpirrolidona, homopolímero de PVP).
- El valor K para la copovidona es entre 25 y 31, y puesto que el valor K se calcula a partir de la viscosidad cinemática de una solución acuosa al 1%, está relacionado con el peso molecular promedio del polímero. El peso molecular promedio (PM) varía entre ~24.000 y 30.000.
- De acuerdo con un aspecto de la invención se estipula una formulación farmacéutica que contiene 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en una dispersión sólida con copovidona. En una realización la formulación farmacéutica es una adecuada para la administración vía mucosa a un paciente. Una vía particular de administración en las mucosas es la vía oral, por ejemplo un comprimido o una cápsula, y similares.

La invención también estipula una dosis farmacéutica diaria de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona donde la dosis comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en una dispersión sólida con un polímero de matriz que tiene baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento. En una realización el polímero de matriz es copovidona. En otra realización la formulación farmacéutica se puede administrar vía mucosa a un paciente.

En una realización particular, la cantidad terapéuticamente eficaz de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona está en el rango de 10 a 1.000 mg, en otra realización la dosis comprende de 25 a 400 mg de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se estipula una formulación farmacéutica que contiene 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en una dispersión sólida con copovidona, y que contiene uno o más compuestos adicionales útiles en el tratamiento del cáncer. En una realización la formulación farmacéutica es para administración vía mucosa a un paciente.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica oral que comprende una dispersión sólida amorfa que contiene un principio activo y al menos un polímero de matriz, en la que el polímero de matriz tiene baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento y en la que el principio activo es 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Se pueden utilizar formulaciones que comprenden un polímero de matriz que tiene baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento, como copovidona, en dispersión sólida con 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento, particularmente para tratar el cáncer. La formulación puede utilizarse en un método de tratamiento del cáncer que comprende la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación que contenga 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en dispersión sólida con un polímero de matriz que tenga baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento, como copovidona. El medicamento puede comprender entre 10 y 1.500 mg de compuesto 1, por ejemplo entre 10 y 1.000 mg y entre 25 y 400 mg.

La formulación puede utilizarse en un método para aumentar la biodisponibilidad del fármaco 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en un paciente que necesita dicho fármaco, que comprende administrar a dicho paciente una formulación que contiene 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en una dispersión sólida con un polímero de matriz que tiene baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento. En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una dosis farmacéutica diaria de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona para tratar el cáncer en el paciente, donde la dosis comprende 10 a 1.000 mg de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en una dispersión sólida con un polímero de matriz que tiene baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento. En una realización particular de este aspecto el polímero de matriz es copovidona.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se estipula un método para producir una dispersión sólida amorfa de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona que comprende:

(i) mezclar una cantidad adecuada de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona o de una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables con una cantidad deseada de al menos un polímero de matriz, donde el polímero de matriz tiene baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento;

(ii) aumentar la temperatura de la mezcla para producir una masa fundida; y

(iii) extruir la masa fundida para producir un producto sólido.

En el paso (iii) la masa fundida se debe extruir como un bastoncillo sólido que luego se puede procesar, por ejemplo mediante molienda, para producir un polvo adecuado para usar en una formulación farmacéutica. Como alternativa, la masa fundida se puede extruir en uno o más moldes. Dichos moldes pueden, por ejemplo, producir productos con forma como forma elíptica o de comprimido.

En el paso (ii) la masa fundida se podría producir aplicando calentamiento térmico y/o tensión mecánica.

De acuerdo con los diversos aspectos de la invención una relación en peso particular 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona:polímero de matriz es entre 1:0,25 y 1:10. Más preferentemente el límite inferior del rango es  $1:\geq 4$ , 1:5 ó 1:7. Preferentemente, el límite superior de este rango es  $1:\leq 2$ , 1:1, 1:0,5 ó 1:0,3. Las relaciones adecuadas son 1:2, 1:3 y 1:4. En una realización, el rango es  $1:\geq 2$  a 1:10. En otra realización, la dispersión sólida incluye un tensioactivo y/o un plastificante. Más adelante se tratan los

tensioactivos y plastificantes.

Como se usa aquí, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la dosis del fármaco que proporciona la respuesta farmacológica específica para la cual se administra el fármaco en una cantidad significativa de sujetos que necesitan dicho tratamiento. Se enfatiza que una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco que se

5 administra a un paciente particular en una instancia particular no siempre será eficaz para tratar las afecciones/enfermedades descritas aquí, aunque dicha dosis sea considerada como terapéuticamente eficaz por los expertos. A modo de ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona podría ser 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg o 750 mg una o dos veces por día.

10 Las formulaciones en dispersión sólida de la invención tienen mayor biodisponibilidad y mayor potencial de carga de fármaco y por lo tanto es probable que requieran menos unidades de dosificación en comparación con las formulaciones convencionales/de liberación inmediata de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona.

15 Un aspecto de la invención estipula una dosis farmacéutica diaria de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona para el tratamiento del cáncer en un paciente, donde la dosis comprende 10 a 1.500 mg de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en una dispersión sólida con un polímero de matriz que tiene baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento, como copovidona. En una realización la dosis farmacéutica se puede administrar vía mucosa a un paciente. En otra

20 realización la dosis comprende de 25 a 600 mg de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona.

En diversas realizaciones, la dosis comprende 1.500, 1.250, 1.000, 800, 700, 600, 500, 450, 400, 300, 250, 225, 200, 175, 150, 125, 100, 75, 50, 25, 15 ó 10 mg de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona. En realizaciones particulares, la dosis comprende 25, 50, 100, 200 ó 400 mg de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona.

25 Se pueden incluir otros excipientes en la formulación o dosis. Por ejemplo, la formulación o dosis puede comprender uno o más rellenos, aglutinantes, desintegrantes y/o lubricantes.

Los rellenos adecuados incluyen, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidones, almidones modificados, manitol, sorbitol, sales inorgánicas, derivados de celulosa (por ejemplo celulosa microcristalina, celulosa), sulfato de calcio, xilitol y lactitol.

30 Los aglutinantes adecuados incluyen, por ejemplo, lactosa, almidones, almidones modificados, azúcares, goma de acacia, goma tragacanto, goma guar, pectina, aglutinantes cerosos, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, copovidona, gelatina, polivinilpirrolidona (PVP) y alginato de sodio.

35 Los desintegrantes adecuados incluyen, por ejemplo, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, glicolato de almidón sódico, almidón de maíz, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

40 Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, lauril estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de cinc, benzoato de potasio, benzoato de sodio, ácido mirístico, ácido palmítico, aceite mineral, aceite de ricino hidrogenado, triglicéridos de cadena media, poloxámero, polietilenglicol y talco.

Otros excipientes convencionales, que se pueden agregar, incluyen conservantes, estabilizantes, antioxidantes, acondicionadores del flujo de sílice, antiadherentes o deslizantes.

45 Otros rellenos, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes y excipientes adicionales adecuados que se pueden usar se describen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª Edición (2006); The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3ª Edición 1986; Pharmaceutical Dosage Forms 1998; Modern Pharmaceutics, 3ª Edición 1995; Remington's Pharmaceutical Sciences 20ª Edición 2000.

En ciertas realizaciones, la 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona estará presente en una cantidad entre 10 y 70%, y preferentemente entre 15 y 50% (más preferentemente entre 20 y 30% o entre 25 y 35%) en peso de la dispersión sólida.

50 En ciertas realizaciones, uno o más rellenos estarán presentes en una cantidad entre 1 y 70% en peso de la formulación o dosis.

En ciertas realizaciones, uno o más aglutinantes estarán presentes en una cantidad entre 2 y 40% en peso de la formulación o dosis.

En ciertas realizaciones, uno o más desintegrantes estarán presentes en una cantidad entre 1 y 20%, y

especialmente entre 4 y 10% en peso de la formulación o dosis.

Se apreciará que un excipiente particular puede actuar como aglutinante y como relleno, o como un aglutinante, un relleno y un desintegrante. Típicamente la cantidad combinada de relleno, aglutinante y desintegrante comprende, por ejemplo, entre 1 y 90% en peso de la formulación o dosis.

- 5 En ciertas realizaciones, uno o más lubricantes estarán presentes en una cantidad entre 0,5 y 3%, y especialmente entre 1 y 2% en peso de la formulación o dosis.

10 En ciertas realizaciones, uno o más tensioactivos estarán presentes en la dispersión sólida en una cantidad entre 0,1 y 50%, preferentemente  $\leq 5\%$  (por ejemplo, entre 1 y 2%) en peso de la dispersión sólida. La presencia de un tensioactivo mejora el incremento en el potencial terapéutico logrado con la presente invención. Los ejemplos de tensioactivos adecuados incluyen: tensioactivos aniónicos como dodecil sulfato de sodio (lauril sulfato de sodio); docusato sódico; tensioactivos catiónicos como cetrimida, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio y ácido láurico; tensioactivos no iónicos como éteres alquílicos de polioxietileno, ésteres de polioxietileno sorbitán de ácidos grasos, por ejemplo, polisorbatos 20, 40, 60 y 80; derivados polioxietilenados del aceite de ricino, por ejemplo Cremophor RH40<sup>™</sup>; estearatos de polioxietileno y poloxámeros.

15 En ciertas realizaciones, uno o más plastificantes estarán presentes en la dispersión sólida en una cantidad entre 0,1 y 50%, preferentemente  $\leq 5\%$  (por ejemplo, entre 1 y 2%) en peso de la dispersión sólida. La presencia de un plastificante puede mejorar la procesabilidad de la dispersión sólida, por ejemplo cuando se usa un proceso de extrusión en fusión. Los ejemplos de plastificantes adecuados incluyen: citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriethyl, benzoato de bencilo, clorbutanol, dextrina, ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, glicerina, monoestearato de glicerina, manitol, aceite mineral, alcoholes de lanolina, ácido palmítico, polietilenglicol, acetato ftalato de polivinilo, propilenglicol, 2-pirrolidona, sorbitol, ácido esteárico, triacetina, citrato de tributilo, trietanolamina y citrato de trietilo.

25 La expresión "dispersión sólida" como se usa aquí significa sistemas en los cuales un principio activo está disperso en un excipiente portador. Con respecto al estado del fármaco en los sistemas, en este sentido las dispersiones sólidas pueden incluir composiciones en las cuales el fármaco está disperso como dominios discretos del fármaco cristalino o amorfo, o como moléculas individuales dentro de un excipiente portador. Con respecto al material compuesto completo fármaco-excipiente, las dispersiones sólidas pueden ser masas sólidas relativamente grandes como gránulos, comprimidos, películas o filamentos; o pueden existir como polvos que fluyen libremente que consisten en partículas primarias de tamaño micro o nano o agregados de éstas. El estado a granel de la composición en dispersión sólida depende en gran medida del modo de procesamiento (Miller, D. A., McGinty, J. W., Williams III, R. O. Solid Dispersion Technologies. Microencapsulation of Oil-in-Water Emulsions 172 (2008) pp. 451-491).

30 En la presente invención la definición de una dispersión sólida no abarca mezclas físicas a partir de operaciones de mezcla en seco o en húmedo.

35 Los métodos para preparar dispersiones sólidas son bien conocidos en el área y comprenden típicamente los pasos de disolución del fármaco y el polímero en un solvente común y la evaporación del solvente. El solvente se puede seleccionar rutinariamente de acuerdo con el polímero a utilizar. Los ejemplos solventes son: acetona, acetona/diclorometano, metanol/diclorometano, acetona/agua, acetona/metanol, acetona/etanol, diclorometano/etanol o etanol/agua. Los métodos para evaporar el solvente incluyen evaporación rotatoria, deshidratación por aspersion, liofilización y evaporación de película delgada. Como alternativa la eliminación del solvente se puede llevar a cabo mediante congelación criogénica seguida de liofilización. Se pueden usar otras técnicas como extrusión en fusión, precipitación controlada por solvente, precipitación controlada por pH, tecnología de fluidos supercríticos y molienda criogénica.

45 Esta invención divulga además un método para preparar la dispersión sólida de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona:copovidona. Dicho método comprende (i) disolver una cantidad adecuada de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona y de polímero de matriz en un solvente común; y (ii) eliminar el solvente. Las composiciones farmacéuticas que comprenden la dispersión se pueden preparar, por ejemplo, agregando cosas tales como estabilizantes y/o otros excipientes según sea necesario. En una realización particular, el solvente se elimina por deshidratación por aspersion.

50 De acuerdo con otro aspecto de la invención la dispersión sólida de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona:copovidona se prepara mediante extrusión en fusión. Dicho método comprende agregar la 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y el polímero copovidona y cualquier otro excipiente opcional, incluso plastificantes, a un equipo de extrusión en fusión que luego calienta y mezcla y finalmente extruye el producto en dispersión sólida. El extrusor calienta la mezcla hasta una temperatura suficientemente alta para fundir la mezcla pero suficientemente baja para no degradar los constituyentes.

55 De acuerdo con otro aspecto de la invención se estipula un método para producir una dispersión sólida amorfa de 4-

[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona que comprende exponer simultáneamente 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables y al menos un polímero de matriz, donde el polímero de matriz tiene baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento, a extrusión en fusión caliente.

5 De acuerdo con otro aspecto de la invención se estipula un método para preparar un producto en dispersión sólida de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona que comprende:

(a) proporcionar una premezcla en polvo o granulada que contenga:

(i) 5-60% en peso de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona; y,

(ii) 40-95% de copovidona;

10 (b) fundir la premezcla, sin adición del solvente, en una amasadora o en un extrusor para obtener una masa fundida homogénea, y

(c) dar forma y solidificar la masa fundida para obtener un producto en dispersión sólida.

En una realización, el producto en dispersión sólida se elabora como una forma farmacéutica adecuada pronta para la administración oral.

15 En otra realización, el producto en dispersión sólida se muele, se mezcla con uno o más excipientes o ingredientes adicionales y se comprime o encapsula como una forma farmacéutica adecuada.

Cuando hacemos referencia a una dispersión sólida no excluimos la posibilidad de que una proporción de la 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona se pueda disolver dentro del polímero de matriz, la proporción exacta, si la hubiera, dependerá del polímero particular elegido.

20 En las formulaciones de la invención, al menos algo de la 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona puede estar presente en forma amorfa en la dispersión sólida con el polímero de matriz. Proporcionar la 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en forma amorfa es ventajoso además, porque aumenta adicionalmente la solubilidad y la velocidad de disolución de la 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona, incrementando aún más por  
25 consiguiente el potencial terapéutico logrado con la presente invención. Se puede determinar si hay o no fármaco presente en forma amorfa mediante análisis térmico convencional o difracción de rayos X. En una realización, al menos 25% de la 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona de la formulación está presente en forma amorfa, según se mide usando XRPD (difracción de rayos X en polvo, por sus siglas en inglés). Más preferentemente, esta cantidad es al menos 30%, 40%, 50%, 75%, 90%, 95%, según se mide  
30 usando XRPD. La realización que más se prefiere es en la que 100% de la 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona de la formulación está en forma amorfa. En realidad, las herramientas y técnicas actuales de XRPD sólo son capaces de detectar >5% de la forma cristalina, y por lo tanto la incapacidad para detectar la forma cristalina puede significar que la muestra es entre 95% y 100% amorfa.

35 La XRPD se puede aumentar mediante técnicas de caracterización emergentes a escala nanométrica: la función de distribución por pares (transformación del patrón de difracción de rayos X a una función de dispersión normalizada) puede facilitar la detección de nanocristalinidad; los estudios de difusión de spin de protón por NMR en estado sólido se pueden usar para detectar separación de fases, como también la Microscopía de fuerza atómica y el Análisis nanotérmico. Dichas técnicas son más bien comparativas que absolutas pero son herramientas útiles en el desarrollo y la optimización de formulaciones farmacéuticas en dispersión sólida.

40 En otra realización, el fármaco está en forma amorfa estable, mediante lo cual se quiere decir que la estabilidad (capacidad para permanecer en forma amorfa y resistir la conversión a forma cristalina) del estado amorfo del compuesto 1 se extiende en la formulación en dispersión sólida de la invención con respecto a la estabilidad del estado amorfo del compuesto 1 solo.

45 En una realización preferida, las formulaciones y dosis se pueden administrar vía mucosa, es decir que se pueden administrar en las membranas mucosas para absorción a través de las membranas. Para este fin, las vías de administración adecuadas incluyen la administración por inhalación, así como la administración oral, intranasal y rectal. Se prefiere particularmente la administración oral. Un experto puede elegir un comprimido, una cápsula u otra forma de la formulación de acuerdo con la vía de administración. Sin embargo, no se excluyen otras vías de administración, por ejemplo la parenteral.

50 La 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona es útil para proporcionar un efecto inhibitorio de la poli-ADP-ribosa polimerasa (PARP). Este efecto es útil para tratar el cáncer, por ejemplo el cáncer de mama o de ovario, y particularmente los cánceres que poseen una ruta de reparación de rotura de la doble cadena (RDC) del ADN mediante recombinación homóloga (RH) defectuosa, como los cánceres BRCA1+ y/o BRCA2+ve.



Otro aspecto de la invención apunta a una composición de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona, que comprenda 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en dispersión sólida con copovidona, y que comprenda uno o más compuestos adicionales útiles en el tratamiento del cáncer.

- 5 Particularmente, compuestos anticancerígenos útiles "adicionales" incluyen los agentes promotores de daño en el ADN. Un agente promotor de daño en el ADN es un compuesto (como una molécula orgánica pequeña, un péptido o un ácido nucleico) que aumenta la cantidad de daño en el ADN de una célula, ya sea directa o indirectamente, por ejemplo mediante inhibición de la reparación del ADN. El agente promotor de daño en el ADN es a menudo un compuesto orgánico de molécula pequeña.
- 10 Los agentes promotores de daño en el ADN adecuados incluyen agentes que dañan el ADN en una célula (es decir agentes de daño en el ADN), por ejemplo agentes alquilantes como metanosulfonato de metilo (MMS), temozolomida, dacarbazina (DTIC), cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, cisplatino-doxorubicina-ciclofosfamida, carboplatino-paclitaxel, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán, etopósido, tenipósido, amsacrina, irinotecan, topotecan y rubitecan y nitrosoureas, inhibidores de la topoisomerasa-1 como Topotecan, Irinotecan, Rubitecan, Exatecan, Lurtotecan, Gimetecan, Diflomotecan (homocamptotecinas); así como
- 15 los no-silatecanos 7-sustituídos; las 7-silil camptotecinas, BNP 1350; e inhibidores de la topoisomerasa-I no-camptotecinas como indolocarbazoles, inhibidores de la topoisomerasa-II como Doxorubicina, Danorubicina, y otras rubicinas, las acridinas (Amsacrina, m-AMSA), Mitoxantrona, Etopósido, Tenipósido y AQ4, inhibidores duales de la topoisomerasa-I y II cómo las benzofenazinas, XR 11576/MLN 576 y benzopiridoindoles, y antimetabolitos como
- 20 gemcitabina, antifolatos como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxurea, y trióxido de arsénico.

El paciente puede ser un humano, por ejemplo un adulto o un niño, pero también está previsto el tratamiento de otros mamíferos.

- 25 A continuación se ilustrarán aspectos de la presente invención, a modo de ejemplo y no limitante, con referencia a las figuras adjuntas descritas más adelante y a la ejemplificación experimental. Otros aspectos y realizaciones serán evidentes para los expertos.

La figura 1 muestra la permeabilidad del compuesto 1 a través de monocapas de Caco-2 (n=3, ± d.e.).

La figura 2 muestra la disolución in vitro de diversas formulaciones del compuesto 1.

- 30 La figura 3 muestra un termograma de una dispersión sólida que presenta una transición de fusión debido a la presencia de compuesto 1 cristalino.

La figura 4 muestra una imagen de un comprimido que presenta un único cristal del compuesto 1 en el método de microscopía con platina caliente.

La figura 5 muestra un espectro de PDF (función de distribución por pares, por sus siglas en inglés) para dispersiones sólidas de compuesto 1 y povidona con diversas cargas de fármaco.

- 35 La figura 6 muestra una comparación de los espectros de PDF para dispersiones sólidas de compuesto 1 y copovidona con espectros simulados para mezclas físicas, con diversas cargas de fármaco.

La figura 7 muestra imágenes TM-AFM topográficas (altura), deflexión de la punta (error) y fase (propiedad mecánica) en barridos de 50 μm x 50 μm a 10 μm x 10 μm para dispersiones sólidas de compuesto 1 y copovidona con 10% de carga de fármaco.

- 40 La figura 8 muestra imágenes TM-AFM topográficas (altura), deflexión de la punta (error) y fase (propiedad mecánica) en barridos de 50 μm x 50 μm a 10 μm x 10 μm para dispersiones sólidas de compuesto 1 y copovidona con 30% de carga de fármaco.

- 45 La figura 9 muestra imágenes TM-AFM topográficas (altura), deflexión de la punta (error) y fase (propiedad mecánica) en barridos de 50 μm x 50 μm a 10 μm x 10 μm para dispersiones sólidas de compuesto 1 y copovidona con 40% de carga de fármaco.

La figura 10 muestra un difractograma de XRPD para la forma H del compuesto 1.

La figura 11 muestra un trazado representativo de DSC para la forma H del compuesto 1.

La figura 12 muestra un difractograma de XRPD para Opadry.

La figura 13 muestra un espectro de infrarrojo del compuesto 1

- 50 La figura 14 muestra espectros de infrarrojo de Aqoat MG, HP55S, Pharmacoat, povidona y copovidona

La figura 15 muestra un espectro sincrónico de Aqoat MG anotado con correlación al cuadrado

La figura 16 muestra un espectro asincrónico de Aqoat MG

La figura 17 muestra un espectro sincrónico de HP55S

La figura 18 muestra un espectro asincrónico de HP55S

5 La figura 19 muestra un espectro sincrónico de HP55S (alta sensibilidad)

La figura 20 muestra un espectro sincrónico de Pharmacoat

La figura 21 muestra un espectro asincrónico de Pharmacoat

La figura 22 muestra un espectro asincrónico de Pharmacoat (alta sensibilidad)

La figura 23 muestra un espectro sincrónico de povidona

10 La figura 24 muestra un espectro sincrónico de povidona (alta sensibilidad)

La figura 25 muestra un espectro asincrónico de povidona

La figura 26 muestra un espectro sincrónico de copovidona

La figura 27 muestra un espectro sincrónico de copovidona (alta sensibilidad)

La figura 28 muestra un espectro asincrónico de copovidona

15 La figura 29 muestra un espectro asincrónico de copovidona (alta sensibilidad)

La figura 30 muestra un gráfico de concentración plasmática en función del tiempo para diversas formulaciones del compuesto 1.

### Ejemplo 1. Características del compuesto 1

#### 1.1 Solubilidad

20 La solubilidad de la forma cristalina A del compuesto 1 se midió en agua y en un rango de soluciones amortiguadoras que representaban el rango de pH fisiológico. No se evaluó la forma física de lo que hubiera de compuesto 1 sin disolver (o precipitado) por XRPD después de la determinación de la solubilidad. Los datos de solubilidad se resumen en la [tabla 1](#). La forma cristalina A del compuesto 1 se divulga en WO2008/047082.

25 **Tabla 1. Solubilidad del compuesto 1 cristalino (forma A) en una serie de tampones que representan el rango de pH fisiológico (mg.mL<sup>-1</sup>)**

Medios	1 h	pH	24 h	pH
Agua	0,124	5,6	0,109	6,0
HCl 0,1 M	0,128	1,2	0,114	1,2
Tampón de citrato de pH 3	0,124	2,9	0,112	2,9
Tampón de fosfato de pH 6,8	0,111	6,9	0,096	6,9
Tampón de pH 9	0,116	8,9	0,102	8,8
NaOH 0,1 M	0,650	12,5	0,599	12,4

La solubilidad del compuesto 1 también se midió en medios gastrointestinales reales y simulados ([Tabla 2](#)). La solubilidad en HIF y FeSSIF fue notablemente superior que las solubilidades en los tampones informados en la [tabla 1](#).

### Tabla 2. Solubilidad del compuesto 1 cristalino (forma A) en medios gastrointestinales reales y simulados

Medios	Solubilidad de equilibrio (mg.mL <sup>-1</sup> ), 24 h
Líquido gástrico simulado (SGF) <sup>1</sup>	0,12
Líquido gástrico humano (HGF) <sup>2</sup>	0,15
Líquido intestinal simulado luego de ingesta (FeSSIF) <sup>3</sup>	0,2
Líquido intestinal simulado en ayunas (FeSSIF) <sup>3</sup>	0,13
Líquido intestinal humano (HIF) <sup>2</sup>	0,17

30 <sup>1</sup> SGF contiene 3,2 g de pepsina, 2,0 g de cloruro de sodio y 0,7 mL de ácido clorhídrico por litro.

<sup>2</sup> Reunido de voluntarios sanos; suministrado por Uppsala Universitet, Box 256, 751 05 Uppsala, Suecia.

<sup>3</sup> Marques, M. Dissolution media simulating fasted and fed states. Dissolution Technologies (May 2004) pp 16.

#### 1.2 Permeabilidad

Se determinó que el compuesto 1 era moderadamente permeable cuando se lo comparaba con el marcador de alta permeabilidad propranolol, investigado usando una línea celular validada Caco-2, los resultados se resumen en la [tabla 3](#) y la [figura 1](#). Se demostró que el compuesto 1 tenía propensión por el eflujo mediado por P-gp a bajas concentraciones (10 µM), lo que era inhibido por el inhibidor selectivo de P-gp Elacridar (GF120918; GG918; sal de clorhidrato de N-(4-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-isoquinolil)etil]fenil)-9,10-dihidro-5-metoxi-9-oxo-4-al piridina-carboxamida.

5

**Tabla 3. La permeabilidad del compuesto 1 a través de las monocapas de Caco-2 (n=3, ± D.E.), en comparación con el marcador de alta permeabilidad propranolol y el marcador de eflujo digoxina**

Concentración (µM)	P <sub>app</sub> (cm.s <sup>-1</sup> )		Relación de eflujo
	A-a-B	B-a-A	
10	3,67±0,34	23,70±2,84	6,5
10 con Elacridar	10,34±1,38	14,29±0,93	1,4
260	7,75±0,88	17,75±1,19	2,3
700	8,4±0,41	15,06±1,42	1,8
Propranolol	19,97±2,57	21,48±0,33	1,1
Digoxina	1,34±0,03	12,22±1,37	9,1

Clave: A = apical; B = basolateral

10 [Consulte la figura 1](#)

**Ejemplo 2. Características del polímero**

**Tabla 4. Características de los polímeros utilizados en formulaciones farmacéuticas en dispersión sólida**

Polímero	Grado	Proveedor	Higroscopicidad (p/p) <sup>a</sup> (%)	Punto de ablandamiento <sup>b</sup>	
				Tv (°C)	Pf (°C)
Copovidona	Kollidon VA64	BASF SE	5	106	N/A
Povidona	Kollidon 17PF		16	136	N/A
	Kollidon 25			155	N/A
	Kollidon 30			168	N/A
Ftalato de hipromelosa (HPMCP)	HP55S	Shin Etsu Chemical Co. Ltd. (Japón)	4	145	N/A
	HP55			145	N/A
Acetato succinato de hipromelosa (HPMCAS)	Aqoat LF		4	120	N/A
	Aqoat LG			120	N/A
	Aqoat MG			130	N/A
2-hidroxiopropil-β-ciclodextrina (HPBCD)	Kleptose HP		Roquette Freres	7	278
Hipromelosa (HPMC)	Pharmacoat 606	Shin Etsu Chemical Co. Ltd. (Japón)	4	175	N/A
Poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo) 1:1	Eudragit L100-55	Evonik Degussa GmbH	4	115	N/A
Poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1	Eudragit L100		6	160 <sup>#</sup>	N/A
Poli(metacrilato de butilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo), metacrilato de metilo) 1:2:1 ácido, acrilato de etilo) 1:1	Eudragit E100		1	48	N/A
Poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2	Eudragit S100		11	160 <sup>#</sup>	N/A
Polietilenglicol (PEG)	PEG 6000	Fluka AG	2	N/A	55-63
Poloxámero	Pluronic (Lutrol) F68	BASF SE	2	N/A	52-57
	Pluronic (Lutrol) F127			N/A	52-57
Hidroxiopropilcelulosa (HPC)	Klucel EF	Hercules, Inc.	5	130	N/A
Acetato ftalato de celulosa (CAP)	Aquacoat CPD	FMC Biopolymer	6	176	N/A

Clave: N/A= No Aplica

<sup>a</sup> Contenido de agua de equilibrio a 50% de humedad relativa (valores bibliográficos)

<sup>b</sup> Temperatura de ablandamiento expresada como la temperatura de transición vítrea (Tv) o el punto de fusión (Pf) –

15

datos de proveedores

#La determinación exacta no es posible debido a degradación química

**Ejemplo 3. Estudio de selección –dispersiones poliméricas**

3.1 Protocolo

5 **Tabla 5. Protocolo para el estudio de selección de las dispersiones sólidas del compuesto 1**

Polímero	Sistema solvente	Carga de fármaco (% p/p)	Aditivo (% p/p)
PEG 6000			
Poloxamer F68	DCM/MeOH (1:1) <sup>a</sup>	25	Ninguno <sup>b</sup>
Poloxamer F127			
PVP K25			
PVP K30	Acetona/MeOH (1:4) <sup>b</sup>	50	SLS (5)
HPMC 606			
Ftalato de HPMC			
Eudragit L100-55		33	Tween 80 (5)
Eudragit E100			
Kleptose			
HPC			Docusato de Na
Copovidona			
Ácido poliacrílico			
Kleptose/PVP K25 <sup>c</sup>			
Kleptose/HPMC606 <sup>d</sup>			

<sup>a</sup> No se evaluaron Poloxamer F127, PVP K30, hidroxipropilcelulosa, copovidona ni ácido poliacrílico en DCM/MeOH

<sup>b</sup> Solamente se evaluaron PVP K25, ftalato de HPMC y Kleptose sin aditivo a una carga de fármaco del 33%

<sup>c</sup> La mezcla de Kleptose/PVP K25 se evaluó usando el sistema solvente acetona/MeOH sólo en las relaciones 5:70 y 10:65 a una carga de fármaco del 25% y en las relaciones 5:45 y 10:40 a una carga de fármaco del 50%, sin aditivo

<sup>d</sup> La mezcla de Kleptose/HPMC606 se evaluó como se describe antes para la mezcla de Kleptose/PVP K25

10

3.2 Metodología

Se prepararon varias soluciones al 4% p/p, que comprendían mezclas binarias del compuesto 1 y cada uno de los polímeros en las proporciones especificadas en el protocolo, pesando en viales de 1,8 mL y disolviendo en el sistema solvente especificado. Se prepararon otras soluciones que comprendían mezclas ternarias del compuesto 1, polímero y tensioactivo de manera similar. El solvente se eliminó por evaporación a 40 °C en atmósfera de nitrógeno (flujo de 10 mL/min, presión de 0,7 bar) durante 15 minutos seguido de secado durante toda la noche a vacío total para producir una dispersión sólida.

15

Las muestras resultantes se evaluaron usando XRPD (difractorómetro Bruker GADDS; obtención de los datos a temperatura ambiente usando radiación CuK<sub>α</sub> en la región 2θ entre 1,5 y 41,5°), inmediatamente después de la preparación y después del almacenamiento por un máximo de 1 un mes a 30 °C y 60% de HR.

20

3.3 Resultados

**Tabla 6. Resultados para el estudio de selección de las dispersiones sólidas del compuesto 1**

Polímero	Sistema solvente	Fármaco (% p/p)	Aditivo	XRPD (compuesto 1 cristalino)		
				Después de la prep.	30 °C/60% de HR	
					1 semana	1 mes
PEG6000	DCM/MeOH	25	Ninguno	N/D	Presente	N/P
PEG6000	DCM/MeOH	50	Ninguno	N/D	Presente	N/P
PEG6000	Acetona/MeOH	25	Ninguno	N/D	Presente	N/P
PEG6000	Acetona/MeOH	50	Ninguno	N/D	Presente	N/P
PEG6000	Acetona/MeOH	33	SLS	N/D	N/P	Presente
PEG6000	Acetona/MeOH	33	Tween 80	N/D	N/P	Presente

ES 2 598 178 T3

PEG6000	Acetona/MeOH	33	Docusato de Na	N/D	N/P	Presente
Poloxamer F68	DCM/MeOH	25	Ninguno	N/D	Presente	N/P
Poloxamer F68	DCM/MeOH	50	Ninguno	N/D	Presente	N/P
Poloxamer F68	Acetona/MeOH	25	Ninguno	N/D	Presente	N/P
Poloxamer F68	Acetona/MeOH	50	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Poloxamer F68	Acetona/MeOH	33	SLS	N/D	N/P	Presente
Poloxamer F68	Acetona/MeOH	33	Tween 80	N/D	N/P	Presente
Poloxamer F68	Acetona/MeOH	33	Doc. de Na	N/D	N/P	Presente
Poloxamer F127	Acetona/MeOH	25	Ninguno	N/D	Presente	N/P
Poloxamer F127	Acetona/MeOH	50	Ninguno	N/D	Presente	N/P
PVP K25	DCM/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/D	N/P
PVP K25	DCM/MeOH	50	Ninguno	N/D	N/D	N/P
PVP K25	Acetona/MeOH	25	Ninguno	No se recabó		
PVP K25	Acetona/MeOH	33	Ninguno	N/D	N/D	N/P
PVP K25	Acetona/MeOH	50	Ninguno	No se recabó		
PVP K25	Acetona/MeOH	33	SLS	N/D	N/P	N/D
PVP K25	Acetona/MeOH	33	Tween 80	N/D	N/P	N/D
PVP K25	Acetona/MeOH	33	Docusato de Na	N/D	N/P	N/D
PVP K30	Acetona/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/D	N/P
PVP K30	Acetona/MeOH	50	Ninguno	N/D	N/D	N/P
HPMC -606	DCM/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/D	N/P
HPMC -606	DCM/MeOH	50	Ninguno	N/D	N/D	N/P
HPMC -606	Acetona/MeOH	25	Ninguno	No se recabó		
HPMC -606	Acetona/MeOH	50	Ninguno	No se recabó		
HPMC -606	Acetona/MeOH	33	SLS	N/D	N/P	N/D
HPMC -606	Acetona/MeOH	33	Tween 80	N/D	N/P	N/D
HPMC -606	Acetona/MeOH	33	Docusato de Na	N/D	N/P	N/D
Ftalato de HPMC	DCM/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Ftalato de HPMC	DCM/MeOH	50	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Ftalato de HPMC	Acetona/MeOH	33	Ninguno	No se recabó		
Ftalato de HPMC	Acetona/MeOH	33	Ninguno	No se recabó		
Ftalato de HPMC	Acetona/MeOH	33	SLS	N/D	N/P	N/D
Ftalato de HPMC	Acetona/MeOH	33	Tween 80	No se recabó		
Ftalato de HPMC	Acetona/MeOH	33	Docusato de Na	N/D	N/P	N/D
Eudragit L100-55	DCM/MeOH	25	Ninguno	N/D	Presente	N/P
Eudragit L100-55	DCM/MeOH	50	Ninguno	N/D	Presente	N/P
Eudragit L100-55	Acetona/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Eudragit L100-55	Acetona/MeOH	50	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Eudragit L100-55	Acetona/MeOH	33	SLS	N/D	N/P	N/D

Eudragit L100-55	Acetona/MeOH	33	Tween 80	N/D	N/P	N/D
Eudragit L100-55	Acetona/MeOH	33	Docusato de Na	N/D	N/P	N/D
Eudragit E100	DCM/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Eudragit E100	DCM/MeOH	50	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Eudragit E100	Acetona/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Eudragit E100	Acetona/MeOH	50	Ninguno	Presente <sup>1</sup>	N/P	Presente <sup>1</sup>
Eudragit E100	Acetona/MeOH	33	SLS	N/D	N/P	N/D
Eudragit E100	Acetona/MeOH	33	Tween 80	N/D	N/P	N/D
Eudragit E100	Acetona/MeOH	33	Docusato de Na	N/D	N/P	N/D
Kleptose HP	DCM/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Kleptose HP	DCM/MeOH	50	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Kleptose HP	Acetona/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Kleptose HP	Acetona/MeOH	33	Ninguno	N/D	N/P	N/D
Kleptose HP	Acetona/MeOH	50	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Kleptose HP	Acetona/MeOH	33	Ninguno	N/D	N/P	N/D
Kleptose HP	Acetona/MeOH	33	Ninguno	N/D	N/P	N/D
Kleptose HP	Acetona/MeOH	33	Ninguno	N/D	N/P	N/D
HPC	Acetona/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/D	N/P
HPC	Acetona/MeOH	50	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Copovidona	Acetona/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Copovidona	Acetona/MeOH	50	Ninguno	Presente	Presente	N/P
Kleptose/ PVP K25 (70:5)	Acetona/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/P	N/D
Kleptose/ PVP K25 (45:5)	Acetona/MeOH	50	Ninguno	N/D	N/P	N/D
Kleptose/ PVP K25 (65:10)	Acetona/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/P	N/D
Kleptose/ PVP K25 (40:10)	Acetona/MeOH	50	Ninguno	N/D	N/P	N/D
Kleptose/ HPMC-606 (70:5)	Acetona/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Kleptose/ HPMC-606 (45:5)	Acetona/MeOH	50	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Kleptose/ HPMC-606 (65:10)	Acetona/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Kleptose/ HPMC-606 (40:10)	Acetona/MeOH	50	Ninguno	N/D	N/D	N/P

Clave: N/D = no se detectó

N/P = no se probó

<sup>1</sup> Prueba realizada en un estudio separado a partir de otras entradas de Eudragit E100

- 5 Los resultados del estudio de selección demuestran que fue posible la preparación de dispersiones sólidas amorfas para todos los polímeros evaluados. Sin embargo, las dispersiones sólidas producidas usando poloxámeros de bajo punto de fusión y polietilenglicol fueron muy inestables, dando lugar a la formación de fármaco cristalino dentro del mes cuando se almacenaron a 30 °C/60% de humedad relativa. No se llevó a cabo otra evaluación de esos polímeros. Las dispersiones sólidas producidas con Eudragit E100 con una carga de fármaco de 25% parecieron ser amorfas y estables; sin embargo, se hizo evidente la cristalización inmediatamente con una carga de fármaco del 50%. Los reportes bibliográficos indican que las dispersiones producidas con Eudragit E pueden presentar una cristalinidad significativa (consulte por ejemplo Qi et al. Int. J. Pharm. 354:158-167, 2008); y, en un estudio comparativo, pueden ser menos estables químicamente que las dispersiones sólidas producidas usando Povidona K25 (Dargel, E., Mielck, J.B. Acta Pharm. Technol. 35(4):197-209. 1989). No se llevó a cabo otra evaluación de Eudragit E100. Las dispersiones sólidas producidas con Eudragit L100-55 usando un sistema solvente DCM/MeOH presentaron cristalización después de una semana a 30 °C/60% de humedad relativa, pero las producidas usando
- 10
- 15

un sistema solvente acetona/MeOH fueron estables. Encontramos que las dispersiones sólidas producidas con copovidona con una carga de fármaco del 50% presentaron algo de cristalización después de una semana a 30 °C/60% de humedad relativa, pero las producidas con una carga de fármaco del 25% fueron estables.

#### Ejemplo 4. Formulaciones del compuesto 1

##### 5 4.1 Comprimidos de liberación inmediata

##### 4.1.1 Composición

**Tabla 7. Composición de un comprimido de liberación inmediata**

Ingrediente	mg/comprimido	% del peso del núcleo	Función
Compuesto 1	100,00	25,00	Principio activo
Lactosa	238,00	59,50	Relleno
Celulosa microcristalina	40,00	10,00	Relleno
Croscarmelosa sódica	16,00	4,00	Desintegrante
Lauril sulfato de sodio	2,00	0,50	Tensioactivo
Estearato de magnesio	4,00	1,00	Lubricante
Peso del núcleo del comprimido	400,00		

##### 4.1.2 Método de preparación

10 Se fabricaron comprimidos estándar de liberación inmediata usando un proceso de compresión directa. Se pesaron compuesto 1 cristalino, lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y lauril sulfato de sodio en un vial de vidrio de modo de ocupar aproximadamente 75% del volumen del vial y después se mezclaron en un mezclador de tambor durante 30 minutos. El material mezclado se tamizó a través de un tamiz de malla 40 (425 µm) y después se mezcló en el tambor durante otros 15 minutos. A continuación se agregó estearato de magnesio y la mezcla se agitó manualmente durante aproximadamente 20 segundos. La mezcla resultante se distribuyó en porciones de 400 mg y se comprimó en forma de núcleos de comprimidos, usando una prensa manual equipada con punzones de 10 mm y con una fuerza de compresión buscada de 0,5 toneladas.

##### 4.2 Microsuspensión

##### 4.2.1 Método de preparación

20 Aproximadamente 1 g del compuesto 1 cristalino y se pesó en un matraz volumétrico de 10 mL se agregó una solución de HPMC al 0,5% (hidroxipropilmetilcelulosa o Hipromelosa, tipo de sustitución USP 2910 con una viscosidad aparente nominal de 4000 cP, como Methocel E4M DOW o equivalente) hasta completar el volumen. La mezcla se agitó durante toda la noche y después se diluyó cuantitativamente a 100 mL con solución de HPMC al 0,5% para dar una microsuspensión de 10 mg/mL. Se determinó que la media del diámetro del volumen del compuesto 1 era de 4,54 µm mediante difracción láser usando un analizador de tamaño de partícula Sympatec (Sympatec GmbH).

##### 4.3 Cápsula de Gelucire

##### 4.3.1 Formulación

**Tabla 8. Composición cuantitativa de cápsulas de 50 mg del compuesto 1**

Constituyente	Cantidad por cápsula (mg)	Cantidad (%) p/p)	Función	Estándar
Contenido de la cápsula				
Compuesto 1	50,0	10,0	Principio activo	AstraZeneca
Macroglicérido de lauroílo (Polioxilglicérido de lauroílo) <sup>a</sup>	450,0	90,0	Excipiente, auxiliar farmacéutico	PhEur (NF <sup>c</sup> )
Cápsula				
Cubierta de la cápsula de hipromelosa <sup>b</sup>	Tamaño 0	Cada unidad	Presentación de la forma farmacéutica	USP, Ph Eur
Dióxido de titanio	1,84	Cada unidad	Opacificador	
Tinta negra Opacode (S-1-7822/S-1-7823)	0,0332	Cada unidad		

<sup>a</sup> Provisto como Gelucire grado 44/14.

<sup>b</sup> Provistas como cápsulas Capsugel V Cap.

#### 4.3.2 Método de preparación

5 El macroglicérido de lauroilo (polioxilglicérido de lauroilo) se fundió a aproximadamente 50 – 70 °C y después se pesó en un recipiente de acero inoxidable. Se agregó el compuesto 1 cristalino y el contenido se mezcló para lograr una suspensión homogénea. Se continuó mezclando mientras la mezcla se distribuía en cápsulas hasta un peso de llenado de 500 mg por cápsula usando una máquina automática de llenado de cápsulas controlada termostáticamente.

#### 4.4 Disolución in vitro de las preparaciones del compuesto 1

##### 4.4.1 Método de prueba

10 La disolución se realizó de acuerdo con el procedimiento general de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) Aparato I (Canasta). Una cantidad de material que contenía aproximadamente 100 mg del compuesto 1 se pesó con exactitud y después se transfirió a un recipiente de disolución que contenía 500 mL de tampón TRIS (solución de tris(hidroximetil)aminometano 0,05 M ajustada a un pH de 7,2 con ácido clorhídrico) se mantuvo a 37 °C y se agitó a 100 rpm. Después de 15, 30, 45 y 60 minutos, se retiraron muestras de 10 mL y se filtraron a través de filtros de PVDF de 0,2 µm. La concentración del compuesto 1 en el filtrado se determinó mediante espectroscopía ultravioleta a una longitud de onda de 278 nm.

##### 4.4.2 Resultados

**Tabla 9. Disolución in vitro de las preparaciones del compuesto 1**

Muestra	Disolución (% de liberación)							
	15 min	30 min	45 min	60 min	75 min	90 min	105 min	120 min
Sólo fármaco	15	28	43	51	58	62	68	71
Comprimido	72	81	85	87	89	90	91	92
Microsuspensión	70	75	77	78	79	79	80	80
Cápsula de Gelucire (10% de carga de fármaco)	37	92	97	99	99	100	100	100

Consulte la [figura 2](#)

#### 20 4.5 Nanosuspensión

##### 4.5.1 Método de preparación

25 El compuesto 1 se mezcló con unas pocas gotas de vehículo (0,5% HPMC/0,1% Tween 80) en un vial de vidrio y se mezcló en un “vórtex” durante 1 minuto para humedecer y dispersar el compuesto y para formar una suspensión que fluyera libremente. Se agregó otro volumen de vehículo a la suspensión para producir una concentración de fármaco de 50 mg/ml y después la suspensión resultante se mezcló en “vórtex” durante aproximadamente 1 minuto. La suspensión con una concentración de fármaco de 50 mg/ml se transfirió a un recipiente para molienda de circonio. Se agregaron perlas para molienda de circonio (0,6-0,8 mm de diámetro) al recipiente hasta que el nivel de perlas y de suspensión fue igual. Después se selló el recipiente con un anillo de teflón y una tapa (circonio) y se colocó en un molino planetario Fritsch P7. Después se colocó un segundo recipiente (como contrapeso) en el

30 molino. Los recipientes se hicieron rotar en el molino a 800 rpm durante 4 corridas de 30 minutos (con 10 minutos entre cada corrida). Se permitió que los recipientes se enfriaran durante otros 15 minutos y se tomó una muestra para análisis de la suspensión resultante molida mediante perlas. Después se separó la nanosuspensión de las perlas de molienda, y se diluyó hasta una concentración de 10 mg/ml, pronta para administrar. El tamaño de partícula de la nanosuspensión se midió usando dispersión de luz cuasi elástica de fibra óptica (FOQUELS, por sus siglas en inglés) de Brookhaven Instruments -a una longitud de onda láser de 635 nm. Se midió un diámetro medio

35 efectivo de 692 +/- 8 nm. La difracción de rayos X confirmó que el fármaco era esencialmente cristalino.

#### 4.6 Dispersión sólida

##### 4.6.1 Preparación mediante proceso de evaporación del solvente

Se prepararon dispersiones sólidas con una relación en peso 1:3 de compuesto 1:polímero de la manera siguiente:

40 0,75 g de compuesto 1, preparado de acuerdo con el Ejemplo 9 [compuesto 168] en WO 2004/080976 y 2,25 g de polímero se pesaron directamente en un balón de 250 ml y se disolvieron en 75 ml de metanol:diclorometano (1:1). El solvente se eliminó en un rotavapor. La formulación se colocó en un horno de vacío y se secó en alto vacío a 40 °C durante toda la noche.

45 Se recuperó la formulación del matraz y se molió en seco cuando fue necesario usando mortero y mano de mortero. Después la formulación se almacenó en un desecador al vacío hasta que se la necesitó.



Para producir formulaciones con relaciones diferentes a 1:3, se ajustaron los pesos y volúmenes en el proceso, proporcionalmente a los descritos antes.

4.6.2 Preparación mediante proceso de extrusión en fusión

5 Se mezcló compuesto 1 con polímero y deslizante en las proporciones definidas en la fórmula de fabricación. La mezcla se extruyó en un extrusor de un solo tornillo. Durante la extrusión, se aplicó vacío al cilindro del extrusor para desgasificar la masa fundida. El extrudido se calandró pasándolo entre dos rodillos de la calandria que rotaban en sentido contrario y después se enfrió antes de moler.

4.6.3 Estudio de estabilidad

4.6.3.1 Protocolo

10 Se prepararon dispersiones sólidas usando el proceso de evaporación del solvente descrito previamente (consulte 4.6.1) y el compuesto 1 amorfo se preparó de acuerdo con el Ejemplo 9 [compuesto 168] de WO 2004/080976. Las muestras se almacenaron en frascos cerrados de HDPE revestidos de polietileno, con desecante, durante un período de 3 meses en refrigeración (2-8 °C), en condiciones de almacenamiento a largo plazo (25 °C/60% de humedad relativa) y condiciones aceleradas (40 °C/75% de humedad relativa). Además, las muestras se  
15 almacenaron durante un período de 1 mes en una placa de Petri abierta a 40 °C/75% de humedad relativa. Las muestras se analizaron antes de depositar, después de 1 mes y, sólo para las muestras en envases cerrados en condiciones de almacenamiento a largo plazo y aceleradas, después de 3 meses.

4.6.3.2 Metodología

Disolución

20 La disolución se llevó a cabo de conformidad con el procedimiento general de la Farmacopea de los Estados Unidos usando el Aparato II (método de paletas). Se pesó con exactitud una cantidad de la dispersión sólida que contenía aproximadamente 100 mg del compuesto 1 y se colocó en 500 mL de tampón de fosfato de pH 6,5 a una temperatura de 37 °C y una velocidad de agitación de 75 rpm. Después de 5, 10, 20 y 45 minutos se tomó una muestra de 2 ml y se determinó el contenido de compuesto 1 por HPLC.

25 **Tabla 10. Condiciones cromatográfica para la prueba de disolución in vitro**

Aparato	Cromatógrafo de líquidos con detector UV		
Columna	Waters Sunfire C18, 4,6 mm x 50 mm (3,5 µm o equivalente)		
Eluyentes	Eluyente A:	0,1%	de TFA en agua
	Eluyente B:	0,1% de TFA en acetonitrilo	
Programa de gradiente	Tiempo (min)	% de A	%B
	0	65	35
	0,8	65	35
	0,81	5	95
	1,8	5	95
	1,81	65	35
	3,5	65	35
Velocidad de flujo	1 mL/min aprox.		
Temperatura	35 °C		
Longitud de onda	276 nm		
Volumen de inyección	10 µL		
Tiempo de la corrida	3,5 min.		
Tiempo de retención del compuesto 1	1 min aprox.		

Determinación de la cristalinidad por calorimetría diferencial de barrido

30 La muestra se calentó en un calorímetro diferencial de barrido (TA Instruments Q1000) utilizando un programa diseñado para sacar toda el agua y/o los solventes presentes, antes de enfriar la muestra y calentar a una velocidad constante en un rango de temperatura que abarcaba la transición de fusión de cualquier material cristalino que pudiera estar presente (compuesto 1 Tv = 210 °C) (consulte la Figura 3).

**Tabla 11. Parámetros para la calorimetría diferencial de barrido**

Parámetros generales	
Peso de la muestra (mg)	2 – 10
Tipo de recipiente	Aluminio, perforado

# ES 2 598 178 T3

Atmósfera	Nitrógeno, 20-30 mL/min
Programa de temperatura	
Equilibrio (30 minutos)	30 °C
Enfriar hasta	0 °C
Calentar a 5 °C/min	120 °C
Enfriar	0 °C
Calentar a 5 °C/min	235 °C
Enfriar	

4.6.3.3 Resultados

Tabla 12. Resultados del estudio de estabilidad de las dispersiones poliméricas del compuesto 1

Formulación	Inicial	25 °C/60% de HR						40 °C/75% de HR									
		Cerrado			Abierto			Cerrado			Abierto						
		1 mes	3 meses	6 meses	1 mes	3 meses	6 meses	1 mes	3 meses	6 meses	1 mes	3 meses	6 meses				
		Disol	DSC	Disol	DSC	Disol	DSC	Disol	DSC	Disol	DSC	Disol	DSC	Disol	DSC	Disol	DSC
Kleptose 1:3	90	N/D	N/D	91	N/D	92	N/D	87	N/D	84	N/D	87	N/D	84	N/D	NP	N/D
PVP 1:3	92	N/D	N/D	91	N/D	94	N/D	90	N/D	66	X	90	N/D	66	X	NP	X
Compuesto 1 amorfo	NP	N/D	X	NP	X	NP	X	NP	X	NP	X	NP	X	NP	X	NP	X
Kleptose 1:2	81	NP	N/D	82	N/D	X	N/D	76	N/D	66	N/D	76	N/D	66	N/D	81	N/D
PVP 1:2	81	N/D	N/D	77	N/D	86	N/D	85	N/D	55	N/D	85	N/D	55	N/D	NP	X
HPMCP 1:3	99	N/D	N/D	90	N/D	87	N/D	87	N/D	83	N/D	87	N/D	83	N/D	91	N/D
HPMCP 1:2	97	N/D	N/D	97	N/D	92	N/D	91	N/D	89	N/D	91	N/D	89	N/D	92	N/D

Clave: N/D = no se detectó

N/P = no se probó

Disol. = Disolución (liberación acumulativa) a los 45 minutos, %

DSC = Cristalinidad determinada por calorimetría diferencial de barrido

Los resultados del estudio de estabilidad demostraron que las dispersiones sólidas producidas usando el polímero relativamente higroscópico povidona tienden a cristalizar cuando se almacenan a 40 °C/75% de humedad relativa, dando lugar a una disminución en la velocidad de disolución. Las dispersiones sólidas producidas usando 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina y ftalato de hipromelosa fueran estables en todas las condiciones analizadas.

5 4.7. Dispersión sólida de copovidona (formulación de comprimidos sin recubrir)

4.7.1 Formulación

**Tabla 13. Composición de los comprimidos sin recubrir de la dispersión sólida de compuesto 1/copovidona**

Componentes	Cantidad (mg)	Cantidad (%)	Función	Estándar
Compuesto 1	200,00	25,00	Principio activo farmacéutico	AstraZeneca
Copovidona	460,00	57,50	Portador polimérico	NF y Ph Eur
Dióxido de silicio coloidal	14,64	1,83	Deslizante	NF y Ph Eur
Manitol	117,36	14,67	Relleno soluble	NF y Ph Eur
Estearil fumarato de sodio	8,00	1,00	Lubricante	NF y Ph Eur
Peso del núcleo del comprimido	800,00			

4.7.2 Método de preparación

10 Se preparó una dispersión sólida de compuesto 1 y copovidona usando el proceso de extrusión en fusión descrito en 4.6.2. El extrudido molido se mezcló con los excipientes externos y se comprimió en forma de comprimidos usando una prensa manual de un único punzón para conseguir una dureza en el rango de 80-100 N.

4.7.3 Estudio de estabilidad –comprimidos sin recubrir

4.7.3.1 Protocolo

15 Los comprimidos sin recubrir preparados como se describe en 4.7.2 se almacenaron en frascos cerrados de HDPE revestidos de polietileno, con desecante, durante un período de 4 meses en condiciones de almacenamiento a largo plazo (25 °C/60% de humedad relativa) y condiciones aceleradas (40 °C/75% de humedad relativa). Las muestras se analizaron antes de depositar, y luego después de 1, 3 y 4 meses.

4.7.3.2 Evaluación *in vitro*

Se determinó la cristalinidad por DSC como se describe en 4.6.3.2.

20 Prueba de disolución

25 El método de disolución se adaptó del descrito previamente para formulaciones en dispersión sólida (consulte 4.6.3.2). La disolución se llevó a cabo de conformidad con el procedimiento general de la Farmacopea de los Estados Unidos usando el Aparato II (método de paletas). Se colocaron unidades de dosificación individuales en 1.000 mL de tampón de fosfato de pH 6,5 a una temperatura de 37 °C y una velocidad de agitación de 75 rpm. Después de 15, 30, 60, 90, 120 y 180 minutos se tomó una muestra de 1 ml y se determinó el contenido de compuesto 1 por HPLC.

**Tabla 14. Condiciones cromatográficas para la prueba de disolución *in vitro* de los comprimidos de la dispersión sólida de compuesto 1/copovidona**

Condiciones cromatográficas	
Aparato	Cromatógrafo de líquidos con detector UV
Columna	Waters Sunfire C18, 4,6 mm x 50 mm (3,5 μm o equivalente)
Eluyentes	Eluyente A: 0,1% de TFA en agua Eluyente B: 0,1% de TFA en acetonitrilo
Programa de gradiente	Tiempo (min)      % de A    %B 0                      75    25 3,0                    55    45 3,5                    0     100 4,0                    0     100 7,0                    75    25
Velocidad de flujo	1 mL/min aprox.
Temperatura	40°C

## ES 2 598 178 T3

Longitud de onda	276 nm
Volumen de inyección	10 µL
Tiempo de la corrida	7 min.
Tiempo de retención del compuesto 1	2,9 min aprox.

Valoración del compuesto 1 e impurezas por HPLC

5 Se determinó el contenido de compuesto 1 e impurezas totales usando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés). Se preparó una solución de muestra que contenía aproximadamente 0,4 mg/mL de compuesto 1, usando acetonitrilo/agua 50:50 v/v como diluyente. La solución de muestra se filtró usando un filtro de PVDF de 0,2 µm antes del análisis.

Se inyectó una muestra de 10 µL en una fase móvil que contenía 0,05% de ácido trifluoroacético (TFA) en agua (eluyente A)/0,05% de TFA en acetonitrilo (eluyente B), según se define en el programa de gradiente en la Tabla 15 a continuación.

**Tabla 15 Programa de gradiente - Valoración del compuesto 1 e impurezas**

Programa de gradiente	Tiempo (min)	% de A	% de B
	0	90	10
	20	60	40
	28	5	95
	30	5	95
	30,1	90	10
	36	90	10

10 La fase móvil comienza como se define en el tiempo cero, después la composición se modifica ajustando la proporción de eluyentes A y B gradualmente y linealmente a la composición de cada tiempo de muestreo sucesivo.

15 La separación de las impurezas se llevó a cabo usando una columna de 15 cm de longitud x 4,6 mm de diámetro interno empacada con fase estacionaria Waters Sunfire C18 con un tamaño de partícula de 3,5 µm. La velocidad de flujo de la fase móvil fue de 1,0 mL/minuto, la temperatura se controló a 30 °C y la concentración de impurezas se determinó por comparación de la absorbancia a 276 nm, medida usando un detector UV de longitud de onda variable, con la de un estándar de referencia externo del compuesto 1.

Contenido de agua por titulación coulométrica de Karl Fischer

20 El contenido de agua se determinó mediante titulación coulométrica de Karl Fischer usando un Coulómetro Metrohm 684. Las muestras se molieron mediante bolas antes del análisis y las mediciones se llevaron a cabo usando un tamaño de muestra 200 mg.

4.7.3.3 Resultados

**Tabla 16. Resultados del estudio de estabilidad de los comprimidos (200 mg, sin recubrir) de la dispersión sólida de compuesto 1/copovidona**

Cristalinidad por DSC Disolución (Tiempo de muestreo)	Inicial		25 °C/60% de humedad relativa				40 °C/75% de humedad relativa							
	N/D	S <sup>2</sup>	1 mes		3 meses		4 meses		1 mes		3 meses		4 meses	
			X <sup>1</sup>	S <sup>2</sup>	N/D	X <sup>1</sup>	S <sup>2</sup>	N/D	X <sup>1</sup>	S <sup>2</sup>	N/D	X <sup>1</sup>	S <sup>2</sup>	N/D
(15 min)	14	3	15	2	19	7	20	5	17	2	14	1	17	2
(30 min)	32	5	33	3	41	15	45	10	38	2	33	3	37	4
(60 min)	60	8	62	4	68	13	81	15	70	2	62	7	68	5
(90 min)	77	5	82	8	85	6	96	7	88	3	80	7	85	2
(120 min)	84	2	89	6	92	3	100	4	93	5	88	5	91	2
(180 min)	87	1	91	4	93	1	NP		95	4	91	4	94	1
Contenido de agua (% p/p)	1,3		1,3		1,6		1,3		1,4		1,7		1,8	
Valoración (%)	99,6		98,6		101,1		98,1		100,4		100,5		100,1	
Impurezas (%)	0,44		0,44		0,44		0,43		0,44		0,44		0,44	

<sup>1</sup>X es la liberación porcentual media (n=3)

<sup>2</sup>S es la desviación estándar (n=3)

4.8. Dispersión sólida de copovidona (formulación de comprimidos recubiertos con película)4.8.1 Formulación

Tabla 17. Composición de los comprimidos de la dispersión sólida de compuesto 1/copovidona

Componentes	comprimidos de 25 mg	comprimidos de 100 mg	Cantidad (% del peso del núcleo)	Función
<b>Núcleo del comprimido</b>	<b>Cantidad (mg por comprimido)</b>			
Compuesto 1	25,00	100,00	25,00	Principio activo farmacéutico
Copovidona	57,50	230,00	57,50	Portador poliméricos
Dióxido de silicio coloidal	1,83	7,33	1,83	Deslizante
Manitol	14,67	58,67	14,67	Relleno soluble
Estearil fumarato de sodio	1,00	4,00	1,00	Lubricante
Peso del núcleo del comprimido	100,00	400,00		
<b>Recubrimiento del comprimido</b>	<b>Cantidad (mg por comprimido)</b>		<b>Cantidad (% del peso del recubrimiento)</b>	<b>Función</b>
Hipromelosa (HPMC 2910)	2,19	8,75	62,5	Formador de película
Dióxido de titanio (E171)	0,88	3,51	25,05	Opacificador
Macrogol/ PEG 400	0,22	0,88	6,25	Plastificante
Óxido de hierro amarillo (E172)	0,16	0,64	4,55	Colorante
Óxido de hierro negro (E172)	0,06	0,23	1,65	Colorante
			<b>% del peso del núcleo</b>	
Peso nominal del recubrimiento	3,50	14,00	3,50	

4.8.2 Método de preparación

Se mezcló el compuesto 1 con polímero y deslizante en las proporciones definidas en la fórmula de fabricación. La mezcla se extruyó en un extrusor de un solo tornillo. Durante la extrusión, se aplicó vacío al cilindro del extrusor para desgasificar la masa fundida. El extrudido se calandró pasándolo entre dos rodillos de la calandria que rotaban en sentido contrario y después se enfrió antes de moler. El extrudido se molió y a continuación se mezcló con los excipientes externos. La mezcla en polvo se comprimió en forma de núcleos de comprimidos usando una prensa rotatoria (Korsch XL 100 con 10 estaciones de punzones) para lograr una dureza suficiente (mínimo 25 N).

Se recubrieron los núcleos de los comprimidos usando un equipo para recubrimiento Driacoater Driam 600 con Opadry™verde (Colorcon 03B21726, solución acuosa de 130 g/kg). La solución de recubrimiento total aplicada es equivalente a 35 g de Opadry™ por kg de núcleos de comprimidos.

4.8.3 Estudio de estabilidad – comprimidos recubiertos con película4.8.3.1 Protocolo

Los comprimidos recubiertos con película preparados como se describe en 4.8.2 se almacenaron en frascos cerrados de HDPE revestidos de polietileno, con desecante, durante un período de 4 meses en condiciones de almacenamiento a largo plazo (25 °C/60% de humedad relativa) y condiciones aceleradas (40 °C/75% de humedad relativa). Las muestras se analizaron antes de depositar, y luego después de 1 mes, 3 y 4 meses.

4.8.3.2 Evaluación in vitro

Se determinaron el contenido de agua, la valoración y las impurezas usando los métodos descritos en la Sección 4.7.3.2.

Determinación de la cristalinidad mediante microscopia con platina caliente

Se examinaron comprimidos molidos mediante microscopia óptica en condiciones de polarización cruzada mientras se calentaban continuamente en todo el rango de puntos de fusión de los excipientes y el compuesto 1 para detectar la presencia de cristales del fármaco. Todas las partículas que se observó que eran birrefringentes entre 180 °C y 190 °C y posteriormente se fundieron a aproximadamente 210 °C se clasificaron como compuesto 1. Consulte la figura 4 por un ejemplo de cristal del fármaco como se observó al microscopio.

#### Prueba de disolución

El método de disolución se adaptó del descrito previamente para formulaciones de comprimidos sin recubrir (consulte 4.7.3.2). La disolución se llevó a cabo de conformidad con el procedimiento general de la Farmacopea de los Estados Unidos usando el Aparato I (método de canasta). Se colocaron unidades de dosificación individuales en 900 mL de SDS al 0,3% a una temperatura de 37 °C y una velocidad de agitación de 100 rpm. Después de 15, 30, 45, 60 y 90 minutos se tomó una muestra y se determinó el contenido de compuesto 1 por HPLC.

**Tabla 18. Condiciones cromatográficas para la prueba de disolución in vitro de los comprimidos de la dispersión sólida de compuesto 1/copovidona**

Condiciones cromatográficas																
Aparato	Cromatógrafo de líquidos con detector UV															
Columna	Waters Symmetry C18, 4,6 mm x 75 mm x 3,5 µm															
Eluyentes	Eluyente A: 0,1% de TFA en agua Eluyente B: 0,1% de TFA en acetonitrilo															
Programa de gradiente	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo (min)</th> <th>% de A</th> <th>%B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>75</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>3,0</td> <td>55</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>3,5</td> <td>0</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>7,0</td> <td>75</td> <td>25</td> </tr> </tbody> </table>	Tiempo (min)	% de A	%B	0	75	25	3,0	55	45	3,5	0	100	7,0	75	25
Tiempo (min)	% de A	%B														
0	75	25														
3,0	55	45														
3,5	0	100														
7,0	75	25														
Velocidad de flujo	1 mL/min aprox.															
Temperatura	40 °C															
Longitud de onda	276 nm															
Volumen de inyección	10 µL															
Tiempo de la corrida	7 min															
Tiempo de retención del compuesto 1	2,9 min aprox.															



4.8.3.3 Resultados

**Tabla 19. Resultados del estudio de estabilidad de los comprimidos recubiertos con película (25 mg) de la dispersión sólida de compuesto 1/copovidona**

	Inicial	25°C/60% de humedad relativa			40°C/75% de humedad relativa		
		4 semanas	13 semanas	26 semanas	4 semanas	13 semanas	26 semanas
Cristalinidad:	D (+)						
	N/D						
Microscopia con platina caliente	D (++)						
	N/D						
Dispersión de rayos X ángulo ancho	D (+++)						
	N/D						
Disolución	X <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>	X <sup>1</sup>
	S <sup>2</sup>	S <sup>2</sup>	S <sup>2</sup>	S <sup>2</sup>	S <sup>2</sup>	S <sup>2</sup>	S <sup>2</sup>
(Tiempo de muestreo)							
(15 min)	41	38	41	3,8	41	2,9	39
(30 min)	77	78	81	4,8	81	4,5	77
(45 min)	98	99	99	3,4	102	2,3	98
(60 min)	104	104	104	1,0	105	1,3	103
(90 min)	104	104	104	1,0	105	1,5	103
Contenido de agua (% p/p)	2,3	2,1	2,2	2,2	2,0	1,9	2,1
Valoración (%)	104,0	104,3	103,5	103,5	102,5	102,0	104,1
Impurezas (%)	0,52	0,51	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50

Clave: N/D = no se detectó

D = detectada; (+) 1-5 manchas birrefringentes (++) 5-30 manchas birrefringentes (+++) más de 30 manchas birrefringentes

N/P = no se probó

<sup>1</sup>X es la liberación porcentual media (n=3)

<sup>2</sup>S es la desviación estándar (n=3)

Tabla 20. Resultados del estudio de estabilidad de los comprimidos recubiertos con película (100 mg) de la dispersión sólida de compuesto 1/copovidona

	Inicial	25 °C/60% de humedad relativa			40 °C/75% de humedad relativa		
		4 semanas	13 semanas	26 semanas	4 semanas	13 semanas	26 semanas
Cristalinidad: Microscopia con platina caliente	D (+)						
	N/D						
Dispersión de rayos X ángulo ancho	X <sup>1</sup>						
	S <sup>2</sup>						
Disolución (Tiempo de muestreo)							
	(15 min)	24	24	26	25	25	24
	(30 min)	55	54	60	57	56	56
	(45 min)	80	80	87	83	81	83
	(60 min)	97	97	102	99	97	99
(90 min)	101	101	104	102	101	102	
Contenido de agua (% p/p)	2,0	1,7	1,6	1,8	2,2	1,5	
Valoración (%)	102,5	100,5	102,2	103,6	100,8	102,1	
Impurezas (%)	0,50	0,49	0,50	0,51	0,49	0,50	

20

Clave:

N/D = no se detectó

D = detectada; (+) 1-5 manchas birrefringentes (++) 5-30 manchas birrefringentes (+++) más de 30 manchas birrefringentes

N/P = no se probó

<sup>1</sup>X es la liberación porcentual media (n=3)

<sup>2</sup>S es la desviación estándar (n=3)

**Ejemplo 5 Estudios de caracterización escala nanométrica****5.1 Estudio de resonancia magnética nuclear en estado sólido**

Se evaluaron dispersiones sólidas de compuesto 1 y copovidona, preparadas con cargas de fármaco de 10, 25, 35 y 40% usando el proceso de extrusión en fusión descrito en 4.6.2, por espectroscopía de resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSNMR, por sus siglas en inglés) usando la metodología divulgada en Asano, A; Takegoshi, K.; Hikichi, K. Polymer (1994), 35(26), 5630-6. Se registraron espectros de NMR de  $^{13}\text{C}$  en estado sólido (SSNMR) por polarización cruzada con rotación en el ángulo mágico a 100 MHz con una velocidad de rotación de 9 kHz usando un equipo Bruker Avance 400WB con una sonda de 4 mm HFX MAS. Para cada muestra, con diferente carga de fármaco, se obtuvieron una serie de espectros con diferentes tiempos de contacto que variaban entre 500  $\mu\text{s}$  y 10 ms. Se midieron las áreas de los picos de diferentes regiones espectrales. Se seleccionaron esas áreas para que contuvieran picos correspondientes al compuesto 1 o copovidona. Al aumentar el tiempo de contacto aumenta el área del pico hasta un valor máximo y después decae debido proceso conocido como difusión de spin de protón. Este decaimiento se caracteriza por una constante  $T_{1\rho}$ , que representa la relajación spin-red en el marco rotatorio de referencia. Para un sistema de fases separadas, en una escala de longitud mayor que la escala de longitud de difusión de spin, las velocidades de relajación para este proceso de decaimiento son idénticas a las observadas para los componentes individuales. Para un sistema mixto, se observa un único valor de  $T_{1\rho}$  como un promedio ponderado de los componentes individuales.

Para las muestras con carga de compuesto 1 entre 10 y 40% cada decaimiento de la magnetización se puede ajustar a una función exponencial única con valores observados de  $T_{1\rho}$  muy similares. Esto sugiere una ruta de relajación similar para el fármaco y el polímero e infiere una única fase.

**Tabla 21. Resultados del estudio de NMR en estado sólido**

Carga de compuesto 1	$T_{1\rho}$ / ms	
	Picos debidos al compuesto 1 (119,5 – 140,0 ppm)	Picos debidos a la copovidona (167,0 – 183,0 ppm)
40%	9,9	9,7
35%	10,2	9,4
25%	13,2	8,6
10%	15,5	9,4

**5.2 Estudio de la función de distribución por pares**

Se evaluaron dispersiones sólidas de compuesto 1 y copovidona, preparadas con cargas de fármaco de 10, 25, 35 y 40% usando el proceso de extrusión en fusión descrito en 4.6.2, mediante difracción de rayos X en polvo y se derivaron funciones de distribución de pares (PDF) para cada muestra.

**5.2.1 Obtención de los datos**

Los datos de difracción de rayos X en polvo se obtuvieron con un difractómetro Bruker D8, que tenía una fuente de generación de rayos X de cobre con una longitud de onda de 1,5418Å (espejos Göbel utilizados para proporcionar óptica paralela de los haces eliminaron el  $k\beta$  dejando un haz con una longitud de onda promedio de  $k\alpha_1$  y  $k\alpha_2$ ) usando un voltaje de 40 kV y una emisión del filamento de 40 mA. Las muestras se midieron en el modo de reflexión y se obtuvo un patrón de difracción usando un detector de barrido sensible a la posición.

Se obtuvo un difractograma de la oblea de fondo cero, al vacío. Se pesaron 50 mg (+/- 5 mg) de cada muestra y se dispersaron en un portamuestras de fondo cero, asegurando el cubrimiento casi total. La muestra se agregó a la cámara TTK, que después se colocó al vacío a una presión  $<5 \times 10^{-2}$  mbar. Se obtuvieron datos de XRPD durante aproximadamente 20-30 minutos: se usaron parámetros de adquisición de datos de  $4-80^\circ 2\theta$  en pasos de  $0,007091^\circ$  contando 0,2 s/paso.

Un pico en los patrones a  $6,6^\circ 2\theta$  es causado por el portamuestras y fue eliminado en cada caso mediante la sustracción de una corrida de un blanco (es decir un portamuestras vacío) que se midió el día del experimento.

**5.2.2 Métodos computacionales –Función de distribución de pares**

Se calcularon las PDF para cada muestra (S.J.L.Billinge and M.G.Kanatzidis, Chem. Commun., 2004, 749-760; S. Bates et.al., Pharmaceutical Research, 2006, 23(10) 2.333-2.349; S. Bates et.al., J. Pharmaceutical Sciences, 2007, 96(5), 1.418-1.433). El patrón de rayos X medido (conocido como función de dispersión) se transformó a una función de dispersión normalizada  $S(Q)$  llevando a cabo una serie de correcciones a los datos relacionados tanto con la muestra como con el sistema experimental. Las PDF se generan entonces a partir de la transformación de Fourier del seno de  $s(Q)$ , ecuación 1.

$$G(r) = \frac{2}{\pi} \int_0^{\infty} [S(Q) - 1] \sin(Qr) dQ \quad \text{Ecuación 1}$$

Q es la magnitud del vector de dispersión y se deriva de  $Q=4\pi\sin(q) / \lambda$

La PDF es una representación gráfica de G(r) en función de la distancia interatómica y muestra la probabilidad de encontrar un átomo a una distancia dada 'r' de otro átomo. Los materiales amorfos por rayos X que son nanocristalinos poseen un orden de largo alcance y por lo tanto la probabilidad de encontrar un átomo a grandes distancias es relativamente alta. En contraposición, los materiales verdaderamente amorfos no poseen ningún orden de largo alcance y la probabilidad de encontrar un átomo a grandes distancias es relativamente baja.

Las PDF se generaron a partir de cada patrón de infracción de rayos X medido usando el programa informático PDFgetX2 (X. Qui et.al., J. Appl. Cryst. 2004, 37, 678)

### 5.2.3 Resultados

Como se muestra en la figura 5 existe poca evidencia de un ordenamiento más allá de 15 Å para las dispersiones sólidas de compuesto 1 y copovidona para ninguna de las cargas de fármaco investigadas. Esto confirma que esas dispersiones sólidas son amorfas y que no presentan un orden de largo alcance significativo.

### 5.2.4 Combinación lineal de las PDF

#### 5.2.4.1 Método

Se generaron las PDF de los diferentes componentes de la formulación, compuesto 1 amorfo y copovidona. Luego se combinaron esas PDF en las proporciones correctas (70% de copovidona y 30% de compuesto 1 amorfo) para dar un trazado de PDF simulado para una mezcla física de ambos. Los trazados obtenidos en 5.2.2. se compararon con ese trazado simulado.

#### 5.2.4.2 Resultados

Como se muestra en la figura 6, una mezcla física de compuesto 1 amorfo y copovidona tendría un patrón característico entre 1 y 5 Å, que comprendería mínimos dobles para G(r) a aproximadamente 2 Å y aproximadamente 3 Å; las dispersiones sólidas del compuesto 1 y copovidona muestran un único mínimo acentuado a aproximadamente 3 Å. Estos datos indican que las dispersiones sólidas de compuesto 1 y copovidona son dispersiones moleculares verdaderas.

### 5.3 Estudio de caracterización nanotérmica

Se evaluaron dispersiones sólidas de compuesto 1 y copovidona, preparadas con cargas de fármaco de 10, 30 y 40% usando el proceso de extrusión en fusión descrito en 4.6.2, mediante microscopia de fuerza atómica (Gan, Y. Surface Science Reports (2009), 64(3), 99-121; Fulghum, J. E.; McGuire, G. E.; Musselman, I. H.; Nemanich, R. J.; White, J. M.; Chopra, D. R.; Chourasia, A. R. Analytical Chemistry (1989), 61(12), 243R-69R) y usando análisis térmico localizado (Harding, L.; King, W. P.; Dai, X.; Craig, D. Q. M.; Reading, M. Pharmaceutical Research (2007), 24(11), 2.048-2.054.)

#### 5.3.1 Métodos

El trabajo se llevó a cabo en un analizador TA Instruments 2990 Micro-Thermal Analyzer basado en un microscopio de fuerza atómica Veeco Explorer. La obtención preliminar de imágenes de las muestras se llevó a cabo en modo de contacto intermitente (tapping) (TM-AFM) usando sondas de silicio de alta frecuencia de resonancia (HRF) Veeco 1660-00. El análisis microtérmico (micro-TA) se llevó a cabo usando sondas térmicas de alambre Wollaston. El análisis nanotérmico (nano-TA) se llevó a cabo usando sondas de silicio dopado Anasys Instruments AN2-300 ThermoLever™ controladas mediante un accesorio de AFM Anasys Instruments NanoTA1. La sonda Wollaston se calibró por temperatura usando película de tereftalato de poli(etileno) (PET) (temperatura de fusión = 240 °C) y temperatura ambiente. Se llevó a cabo una calibración de temperatura de 3 puntos para la sonda ThermoLever usando policaprolactona (PCL, Pf = 55 °C), HDPE (Pf = 115 °C) y estándares de temperatura de fusión de PET. La calibración de cada sonda fue verificada antes y después del análisis de cada muestra. A menos que se indique algo diferente, la velocidad de calentamiento utilizada en todas las corridas de análisis térmico localizado fue de 20 °C/s.

Todas las muestras se analizaron cómo se recibieron -es decir la superficie sin modificar de los gránulos moldeados.

#### 5.3.2 Resultados

Todas las muestras con diversas cargas de fármaco presentaron características superficiales hasta un grado variable, pero ninguna presentó ninguna evidencia de separación de fases dentro de la matriz, como se ilustra en la figura 7 (10% de carga de fármaco), la figura 8 (30% de carga de fármaco) y la figura 9 (40% de carga de fármaco).

5.4 Estudio de cristalización

- 5 Se investigó el efecto del agua sobre la cristalinidad del compuesto 1 para el extrudido molido preparado usando el proceso de extrusión en fusión descrito en 4.6.2 y para la composición en comprimidos que se muestra en la tabla 13 y preparada como se describe en 4.7.2. El estudio se llevó a cabo usando suspensiones acuosas tanto en ausencia como en presencia de una composición patentada de recubrimiento, Opadry™verde (Colorcon 03B21726, solución acuosa de 130 g/kg). Los comprimidos se molieron antes de comenzar los experimentos de la suspensión.

5.4.1 Condiciones experimentales

Los materiales siguientes se pesaron en viales de 25 mL:

**Tabla 22. Preparación de suspensiones para el estudio de cristalización**

	Peso (mg)		
Ej.	Comprimido molido	Extrudido molido	Opadry
1	83,0		199,2
2	-	67,7	208,2
3	91,0	-	-
4	-	68,0	-

- 10 Se agregaron 20 mL de agua calentada hasta 50 °C a cada vial. Las suspensiones resultantes permanecieron en agitación a 50 °C durante 48 horas.

El análisis por XRPD del material en suspensión resultante identificó la forma H como la principal forma cristalina del compuesto 1. La forma H del compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X ( $\lambda=1,5418\text{\AA}$ ) que contiene picos específicos a:

- 15 **Tabla 23. Datos de XRPD para la forma H del compuesto 1**

Pico	$2\theta^\circ (\pm 0,1^\circ)$
1	6,5
2	6,9
3	8,4
4	12,8

La forma H del compuesto 1 también puede tener los picos adicionales siguientes en un patrón de difracción que de rayos X ( $\lambda=1,5418\text{\AA}$ ):

**Tabla 24. Datos adicionales de XRPD para la forma H del compuesto 1**

Pico	$2\theta^\circ (\pm 0,1^\circ)$
5	15,1
6	16,5
7	16,8
8	19,9
9	20,3

- 20 La forma H del compuesto 1 también se puede caracterizar mediante una combinación de 3 o más picos seleccionados de la primera lista de 4 picos anterior.

Un patrón de XRPD en polvo representativo de la forma H del compuesto 1 se muestra la figura 10.

- 25 La forma H del compuesto 1 da una pérdida de peso por TGA que es compatible con un monohidrato con algo de agua fisiorbida adicional. En el ejemplo dado la cantidad total de agua presente es de 4,7% en peso; la pérdida de peso teórica para un monohidrato del compuesto 1 es de 4,0% p/p.

- 30 La forma H del compuesto 1 también se puede caracterizar usando DSC. La forma H del compuesto 1 cuando se calienta entre 0 °C y 300 °C a 10 °C por minuto presenta una endoterma de deshidratación ancha de hasta 115 °C, seguida de una fase de transición entre 125-175 °C. Se observa una endoterma aguda con un comienzo a 208,0 °C  $\pm 1$  °C, que es compatible con la forma A. Un trazado de DSC representativo para la forma H del compuesto 1 se muestra la figura 11.

En ausencia de Opadry™ el material resultante dio fuertes reflexiones de XRPD compatibles con la forma H, si bien en presencia de Opadry™ la intensidad del patrón de difracción de XRPD de la forma H se redujo considerablemente. Esto no es el resultado de interferencia, puesto que el patrón de difracción de XRPD de

Opadry™ que se muestra en la figura 12 indica que no hay presentes picos significativos por debajo de 25°2θ. Por consiguiente, la muy baja intensidad observada de las reflexiones indica la presencia de sólo pequeñas cantidades de la forma H. Esto puede sugerir que Opadry™ puede ejercer un efecto estabilizante sobre las dispersiones sólidas amorfas del compuesto 1. Este grado de Opadry™ se seleccionó para usar en la preparación de la formulación en forma de comprimidos recubiertos con película descrita en 4.8.

## 5.5 Estudio de espectroscopía de correlación bidimensional

### 5.5.1 Introducción

La espectroscopía de correlación bidimensional (2D-COS) es un método en el que se aplica una perturbación externa a un sistema y se monitoriza mediante un dispositivo espectrométrico. La intensidad espectral se representa como una función de las variables espectrales (p. ej., longitud de onda, frecuencia o número de onda). Dos ejes ortogonales de variables espectrales definen el plano espectral 2D y la intensidad espectral se puede representar a lo largo de un tercer eje (Noda, I., Dowrey, A. E., Marcott, C., Story, G. M., Ozaki, Y. Appl. Spectrosc. 54 (7) 2000 pp 236A-248A; Noda, I. Appl. Spectrosc. 44 (4) 1990 pp 550-561).

En un espectro de correlación 2D sincrónico, la intensidad es representativa de los cambios simultáneos o coincidentes de las variaciones de intensidad espectrales medidas a lo largo del rango de perturbación. Un espectro sincrónico es simétrico respecto a la diagonal que corresponde a valores idénticos para la variable espectral seleccionada; aparecen picos de correlación tanto en las posiciones de la diagonal como en las que no pertenecen a esta. Los picos diagonales, denominados autopicos, representan la variación de intensidad para valores específicos de las variables espectrales seleccionadas a lo largo del rango de perturbación, mientras que los picos no diagonales, denominados picos de cruce, representan cambios simultáneos o coincidentes de intensidades espectrales observados en dos valores diferentes de la variable espectral seleccionada. Tales cambios sincronizados pueden indicar que existe un acoplamiento o interacción.

En cambio, en el espectro asincrónico, la intensidad representa cambios secuenciales o sucesivos. El espectro asincrónico es antisimétrico con respecto a la diagonal y no tiene autopicos, consiste exclusivamente en picos de cruce que se revelan únicamente si las dos características espectrales cambian en antifase. Esta característica se puede utilizar para diferenciar las bandas solapadas que surgen de señales espectrales con orígenes diferentes, tales como componentes diferentes que actúan de forma independiente en una mezcla compleja.

Tanto para espectros de correlación sincrónicos como asincrónicos, la sensibilidad se puede mejorar, en detrimento de un aumento del ruido, sustrayendo el espectro promedio de cada espectro individual en el conjunto de datos de perturbación.

Por lo tanto, 2D-COS se puede utilizar para establecer la naturaleza y el grado de todas las correlaciones en las variaciones espectrales que surgen como respuesta a la perturbación y que pueden ser indicativas de interacciones intra- o intermoleculares en la matriz de muestra. En el contexto de una dispersión sólida farmacéutica, un nivel alto de interacción entre el fármaco y el polímero de matriz tenderá a fomentar la formación de una dispersión estable y homogénea, mientras que la ausencia de dicha interacción o la existencia de un acoplamiento intramolecular competitivo tendrán el efecto contrario.

### 5.5.2 Método

El efecto de un cambio en la concentración del compuesto 1 y diferentes polímeros en dispersiones sólidas preparadas mediante el proceso de evaporación del solvente descrito en 4.6.1 se estudió en espectroscopía infrarroja. Los espectros se recogieron en un espectrómetro Thermo Nicolet Magna 550 de serie II. Los espectros 2D-COS se recogieron para composiciones en forma de dispersiones sólidas del compuesto 1 y polímeros de matriz como se muestra en la tabla 25.

**Tabla 25. Lista de polímeros con porcentaje de mezclas**

Composición		Polímero de matriz				
% de API	% de polímero	Acetato succinato de hipromelosa (Aqoat MG)	Copovidona (Kollidon VA64)	Ftalato de hipromelosa (HP55S)	Hipromelosa (Pharmacoat 606)	Povidona (Kollidon 25)
10	90	P	P	P	P	P
20	80	P	P	P	P	P
23	77	P	P	P	P	P
25	75	P	P	P	P	P
26	74	P	P	P	P	P
28	72	P	P	N/P	P	P
30	70	P	P	N/P	P	P

T = se probó

N/P = no se probó

Cada espectro se normalizó con respecto a la banda más intensa utilizando el software registrado (Omnice 8.0). Los espectros se convirtieron en un fichero de valores separados por comas (CSV), se transfirieron a MS Excel™ y se formatearon para Matlab® (The MathWorks™) en el cual se generaron los espectros 2D sincrónicos y asincrónicos.

### 5.5.3 Resultados

#### 5 Acetato succinato de hipromelosa (Aqoat MG)

En el espectro del compuesto 1, la banda más intensa está localizada a  $1630\text{ cm}^{-1}$  (figura 13). En el espectro de Aqoat MG, la banda más intensa está localizada a  $1050\text{ cm}^{-1}$  (figura 14). En el espectro sincrónico (figura 15), picos de cruce son evidentes a  $1050\text{ cm}^{-1}$ ,  $1650\text{ cm}^{-1}$  y  $1050\text{ cm}^{-1}$ ,  $2700\text{ cm}^{-1}$ ; sin embargo, el espectro asincrónico (figura 16) indica que estas interacciones son intramoleculares (polímero/polímero) en la naturaleza.

#### 10 Ftalato de hipromelosa (HP55S)

El espectro de infrarrojo para HP55S exhibe una característica espectral fuerte justo por encima de  $1000\text{ cm}^{-1}$ , como se muestra en la figura 14. Los espectros de correlación sincrónicos (figura 17) y asincrónicos (figuras 18 y 19) indican que existen interacciones intra- e intermoleculares mixtas bajas en el rango de  $1600$  a  $1800\text{ cm}^{-1}$ .

#### Hipromelosa (Pharmacoat 606)

#### 15 Como para HP55S, el espectro de infrarrojo de Pharmacoat exhibe una característica espectral fuerte justo por encima de $1000\text{ cm}^{-1}$ , (figura 14). Los espectros de correlación sincrónicos (figura 20) y asincrónicos (figuras 21 y 22) indican interacciones moleculares intra- e intermoleculares mixtas bajas en el rango de $1600$ a $1800\text{ cm}^{-1}$ . La intensidad de la interacción intermolecular (fármaco-polímero) para Pharmacoat es en cierta medida mayor que para HP55S.

#### 20 Povidona (Kollidon 25)

La banda primaria en el espectro de infrarrojo de la povidona (figura 14) está a  $1600\text{ cm}^{-1}$  y se solapa con la banda primaria del espectro de infrarrojo del compuesto 1 (figura 13). Los espectros de correlación sincrónicos (figuras 23 y 24) y asincrónicos (figura 25) indican que existen interacciones con puentes de hidrógeno.

#### Copovidona (Kollidon VA64)

#### 25 La copovidona tiene muchas características de infrarrojo (figura 2) y espectrales 2D (figuras 26-29) idénticas a las de la povidona pero también exhibe factores adicionales, lo cual sugiere una fuerza mayor de los puentes de hidrógeno.

### 5.5.4 Conclusiones

#### 30 El grado de interacción intermolecular observado en dispersiones sólidas del compuesto 1 depende en gran medida de la naturaleza del polímero de matriz. En la tabla 26 se muestra el ranquin global de las interacciones intermoleculares.

**Tabla 26. Ranquin de interacciones moleculares**

Polímero	Interacción	Fuerza	Puesto
Aqoat MG	Dipolo-dipolo	Muy débil	5
HP55S	Dipolo-dipolo	Débil	4
Pharmacoat	Dipolo-dipolo	Media a débil	3
Povidona	Puentes de hidrógeno	Fuerte	2
Copovidona	Puentes de hidrógeno	Muy fuerte	1

Estos resultados sugieren que las dispersiones sólidas del compuesto 1 y copovidona pueden ser particularmente estables y homogéneas.

### Ejemplo 6. Estudio comparativo de biodisponibilidad

#### 35 6.1 Protocolo

Se administraron oralmente  $100\text{ mg}$  del fármaco en varias presentaciones diferentes a perros beagle en ayunas ( $n = 6$ ). La formulaciones administradas fueron formulaciones en comprimidos de LI (consulte 4.1), microsuspensión (consulte 4.2) y nanosuspensión (consulte 4.5), cápsulas que contenían diversas cargas de fármaco en Gelucire® 44/14 (consulte 4.3), cápsulas que contenían dispersiones sólidas producidas por procesos de evaporación del solvente (consulte 4.6.1) y de extrusión en fusión (consulte 4.6.2), y un comprimido preparado a partir de una dispersión sólida extruida en fusión (consulte 4.7). La administración de los comprimidos y cápsulas fue seguida de  $20\text{ ml}$  de agua, en tanto que  $10\text{ mL}$  de las formulaciones en suspensión se administraron por sonda nasogástrica seguido de  $10\text{ mL}$  de agua para lavar el tubo de alimentación.

Se extrajeron muestras de sangre luego de la dosificación a las 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 12, 24 y 30 horas. Las muestras se centrifugaron a 3.000 rpm durante 15 minutos, se separó el plasma en tubos para sangre comunes y se almacenó a -20 °C hasta el análisis. Las muestras se analizaron usando un método de extracción de fase sólida manual (Phenomenex Strata X, 30 mg) seguido de LC-MS usando las condiciones especificadas en la tabla 27 a continuación.

5

**Tabla 27. Resumen de las condiciones de LC-MS para la determinación del compuesto 1 en plasma de perros**

Condiciones cromatográficas	
Aparato	Cromatógrafo de líquidos con detector MS/MS
Columna	Waters Xterra Fenil, 2,1 mm x 50 mm (3,5 µm) o equivalente
Eluyentes	Formiato de amonio (1 mM, pH 3,0)/Acetonitrilo 73:27 (v/v)
Velocidad de flujo	0,2 mL/min aprox.
Temperatura	40 °C
Longitud de onda	276 nm
Volumen de inyección	5 µL
Tiempo de la corrida	4 min.
Tiempo de retención del compuesto 1	2,7 min aprox.
Parámetros del espectrómetro de masas	
Modo operativo	Nebulización iónica (ión positivo) (MS/MS)
Voltaje	4.500V aprox.
Temperatura	450 °C aprox.
Iones monitoreados	435,3 a 281,2

## 6.2 Resultados

**Tabla 28. Resumen de los datos farmacocinéticos para las formulaciones del compuesto 1**

10

Formulación	AUC <sub>(0-inf)</sub> (ng.h.mL <sup>-1</sup> )	C <sub>p</sub> máx (ng.mL <sup>-1</sup> )	Biodisponibilidad con respecto a la cápsula de dispersión sólida de copovidona (%)
Comprimido de liberación inmediata (25% de carga de fármaco)	7.748	1.225	19
Gelucire 44/14 (cápsulas, 10% de carga de fármaco)	15.649	2.551	38
Gelucire 44/14 (cápsulas, 20% de carga de fármaco)	10.078	1.654	25
Gelucire 44/14 (cápsulas, 40% de carga de fármaco)	7.579	1.174	18
Microsuspensión (1% de carga de fármaco)	9.327	1.249	23
Nanosuspensión (1% de carga de fármaco)	22.746	3.922	55
Dispersión sólida de kleptose <sup>1</sup> (cápsula; 20% de carga de fármaco, relación 1:3 fármaco: fármaco:polímero)	40.373	7.959	98
Dispersión sólida de PVP <sup>1</sup> (cápsula; 20% de carga de fármaco, relación 1:3 fármaco: fármaco:polímero)	35.788	6.810	87
Dispersión sólida de AQOAT <sup>1</sup> (cápsula; 20% de carga de fármaco, relación 1:3 fármaco: fármaco:polímero)	35.450	6.840	86
Dispersión sólida de HPMC-606 <sup>1</sup> (cápsula; 20% de carga de fármaco, relación 1:3 fármaco: fármaco:polímero)	31.739	6.179	77
Dispersión sólida de HP55S <sup>1</sup> (cápsula; 25% de carga de fármaco, relación 1:2 fármaco: fármaco:polímero)	34.687	6.749	84
Dispersión sólida de copovidona <sup>2</sup> (cápsula; 20% de carga de fármaco, relación 20:46)	41.129	7.707	100



fármaco:polímero)			
Dispersión sólida de copovidona (comprimido; 25% de carga de fármaco; relación 30:70 fármaco:polímero)	37.745	7.502	92

1 Mezclado con desintegrante crospovidona (100 mg/cápsula) antes de llenar  
 2 Mezclado con manitol/Aerosil (99:1) (167 mg/cápsula) antes de llenar

Consulte la figura 30. Tanto  $C_{p,máx}$  como ABC de las dispersiones sólidas a base de polímero fueron significativamente mayores ( $P < 0,05$ ) que el comprimido de liberación inmediata, la cápsula de Gelucire y las formulaciones en microsuspensión/nanosuspensión.

5

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación farmacéutica que contiene un principio activo en dispersión sólida con un polímero de matriz, en la que el principio activo es 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona o una de sus sales o solvatos, y el polímero de matriz tiene baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento.
2. La formulación como la que se reivindica en la reivindicación 1, en la que el principio activo está en forma amorfa estable.
3. La formulación como la que se reivindica en la reivindicación 2, en la que al menos 90% del principio activo está en forma amorfa.
- 10 4. La formulación como la que se reivindica en la reivindicación 2, en la que el menos 95% del principio activo está en forma amorfa.
5. La formulación como la que se reivindica en la reivindicación 2, en la que 100% del principio activo está en forma amorfa.
- 15 6. La formulación como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el polímero de matriz se selecciona entre: copovidona, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HPBCD), hidroxipropilmetilcelulosa (Hipromelosa, HPMC), polimetacrilatos, hidroxipropilcelulosa (HPC) y acetato ftalato de celulosa (CAP).
7. La formulación como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el polímero de matriz es copovidona.
- 20 8. La formulación como la que se reivindica en la reivindicación 7, en la que la copovidona es un copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona y acetato de vinilo en una relación en masa 6:4.
9. La formulación como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la relación en peso principio activo:polímero de matriz es entre 1:0,25 y 1:10.
- 25 10. La formulación como la que se reivindica en la reivindicación 9, en la que la relación en peso principio activo:polímero de matriz es entre  $1:\geq 2$  y 1:10.
11. La formulación como la que se reivindica en la reivindicación 9, en la que la relación en peso principio activo:polímero de matriz es entre 1:2 y 1:4.
12. La formulación como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que la cantidad de principio activo por unidad de dosificación es de al menos 20% en peso.
- 30 13. La formulación como la que se reivindica en la reivindicación 12, en la que la cantidad de principio activo por unidad de dosificación es de entre 20% y 30% en peso.
14. La formulación como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la dispersión sólida incluye un tensioactivo y/o un plastificante.
- 35 15. La formulación como la que se reivindica en la reivindicación 14, en la que el tensioactivo se selecciona entre: dodecil sulfato de sodio (lauril sulfato de sodio); docusato sódico; cetrimida, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio; ácido láurico; éteres alquílicos de polioxietileno, ésteres de polioxietileno sorbitán de ácidos grasos, por ejemplo, polisorbatos 20, 40, 60 y 80; derivados polioxietilenados del aceite de ricino, por ejemplo Cremophor RH40<sup>TM</sup>; estearatos de polioxietileno y poloxámeros.
- 40 16. La formulación como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la cantidad total de principio activo en la formulación es de entre 25 mg y 400 mg.
17. La formulación como la que se reivindica en la reivindicación 1, en la que el polímero de matriz es copovidona y la formulación comprende además un deslizante, un relleno soluble y un lubricante.
18. La formulación como la que se reivindica en la reivindicación 17, en la que la formulación comprende además el deslizante es dióxido de silicio, el relleno soluble es manitol y el lubricante es estearil fumarato de sodio.
- 45 19. La formulación como la que se reivindica en la reivindicación 1, en la que el polímero de matriz es copovidona, la relación en peso principio activo:polímero de matriz es 1:2,3 y la cantidad total de principio activo es de 25% en peso.
20. La formulación como la que se reivindica en la reivindicación 19, en la que la formulación también comprende 1,8% en peso de dióxido de silicio coloidal, 14,7% en peso de manitol y 1% en peso de estearil fumarato de sodio.

21. La formulación como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la dispersión sólida se prepara por evaporación del solvente o extrusión en fusión.
22. La formulación como la que se reivindica en la reivindicación 21, en la que la dispersión sólida se prepara por extrusión en fusión.
- 5 23. La formulación como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la formulación es un comprimido para administración oral.
24. Una dosis farmacéutica diaria de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona para tratar el cáncer en un paciente, donde la dosis comprende 10 a 1.000 mg de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en una dispersión sólida con un  
10 polímero de matriz que tenga baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento.
25. Una dosis farmacéutica diaria como la que se reivindica en la reivindicación 24, en la que el polímero de matriz es copovidona y la relación en peso de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona respecto al polímero de matriz es de 1:2 a 1:4.
- 15 26. Una dosis farmacéutica diaria como la que se reivindica en las reivindicaciones 24 o 25, en la que la dosis farmacéutica diaria se suministra en menos de 4 unidades al día.
27. Un método para producir una dispersión sólida amorfa de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona que comprende:
- 20 (i) mezclar una cantidad adecuada de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona o de una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables con una cantidad deseada de al menos un polímero de matriz, donde el polímero de matriz tiene baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento;
- (ii) aumentar la temperatura de la mezcla para producir una masa fundida; y
- (iii) extruir la masa fundida para producir un producto sólido.

**Figura 1**

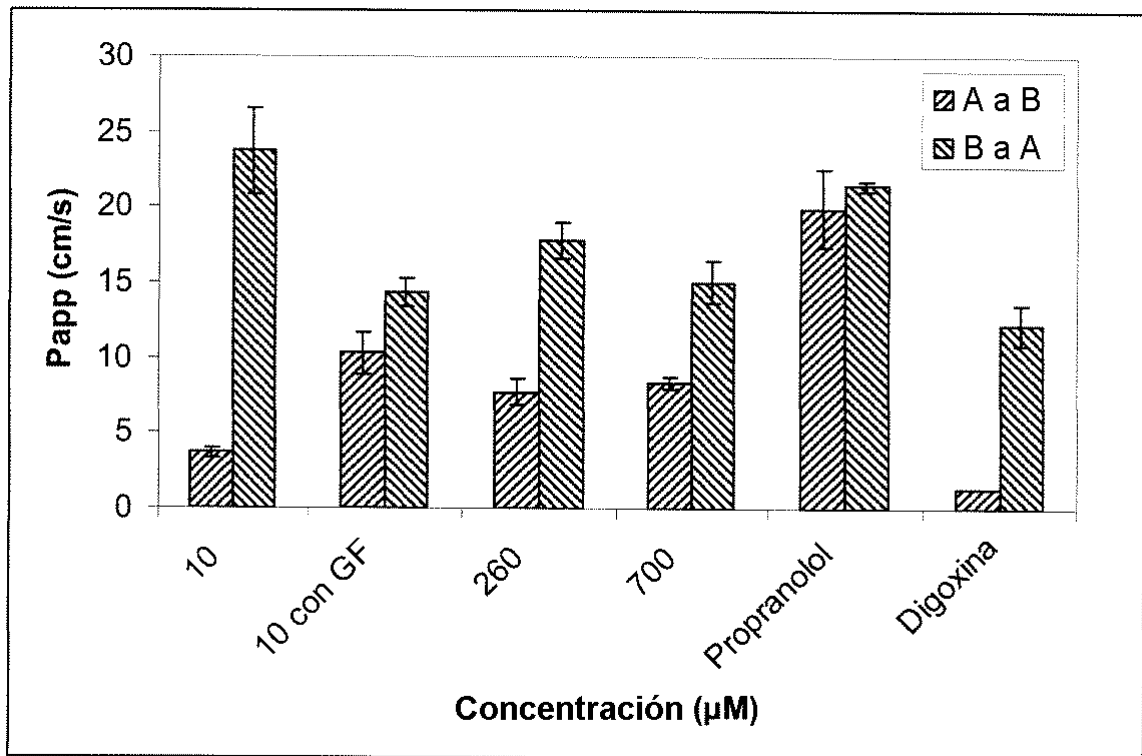
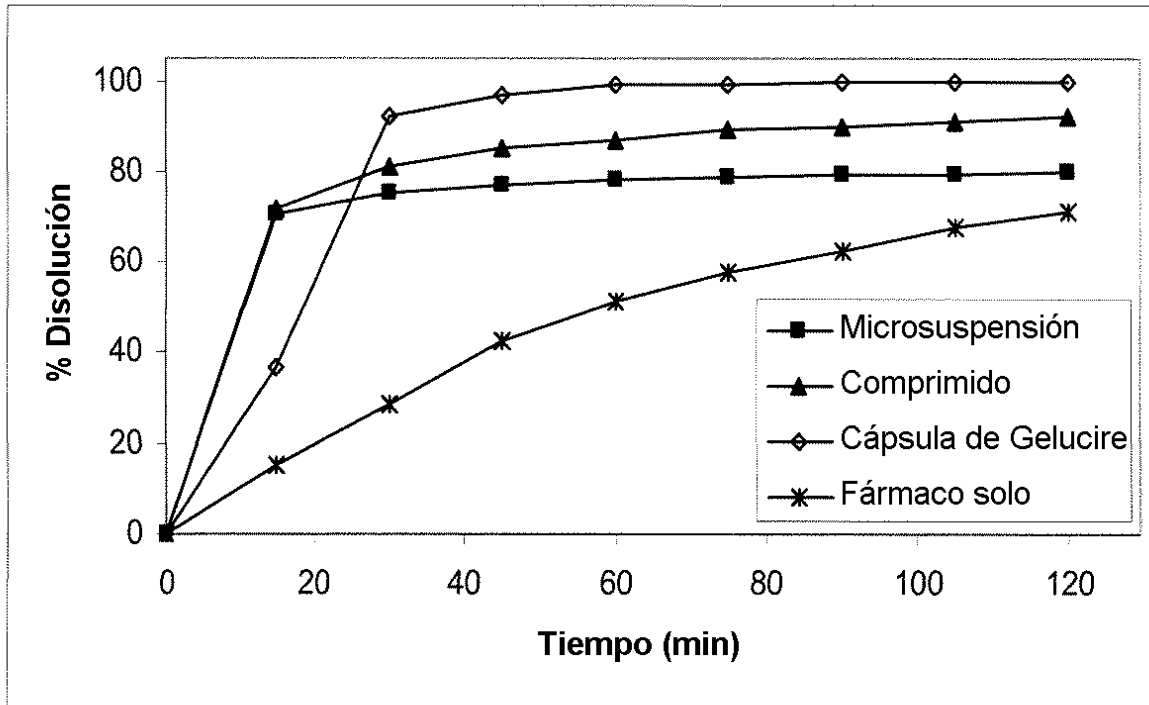


Figura 2



**Figura 3**

Muestra: 52765G07

Tamaño: 4.4390 mg

Método: calentamiento lento

Comentario: 52765G07, Amorfo 3 meses @40/75

DSC

Archivo: C:\...DSC\AZ Data\AZD2281\52765G07.001

Operador: GT

Día del análisis: 03-Oct-2007 14:01

Instrumento: DSC Q1000 V9.8 Build 296

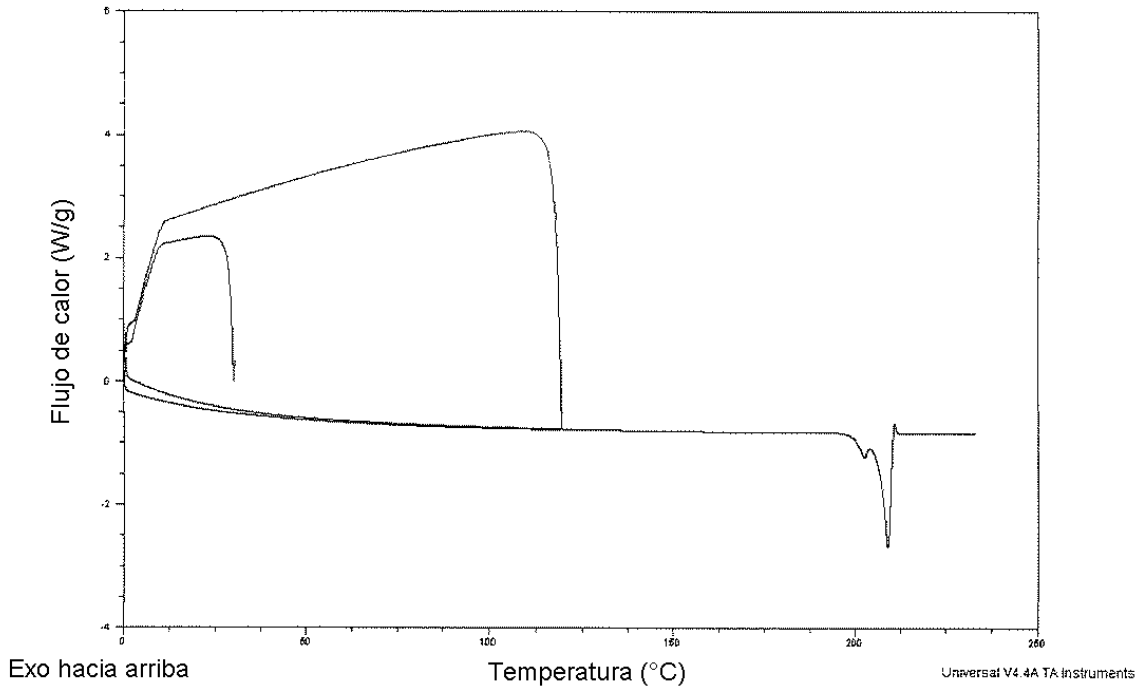
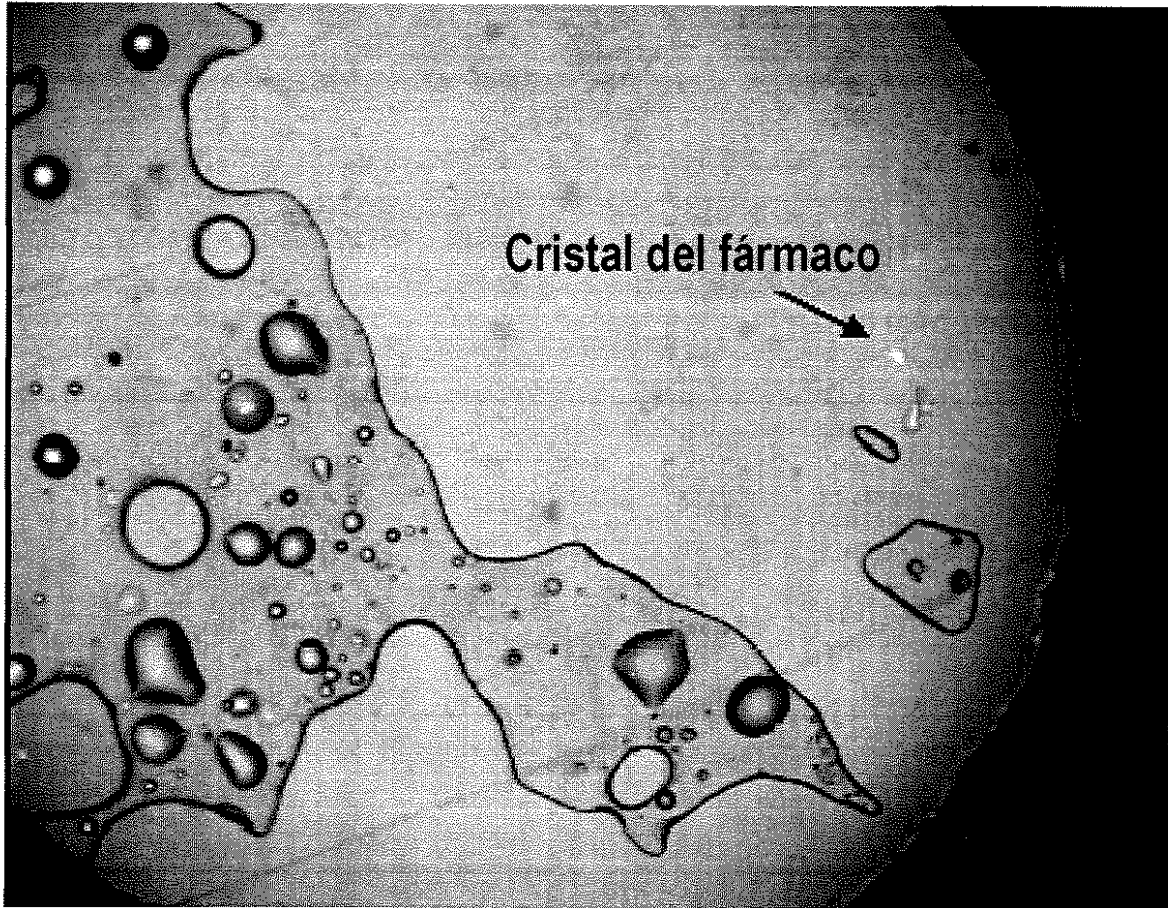
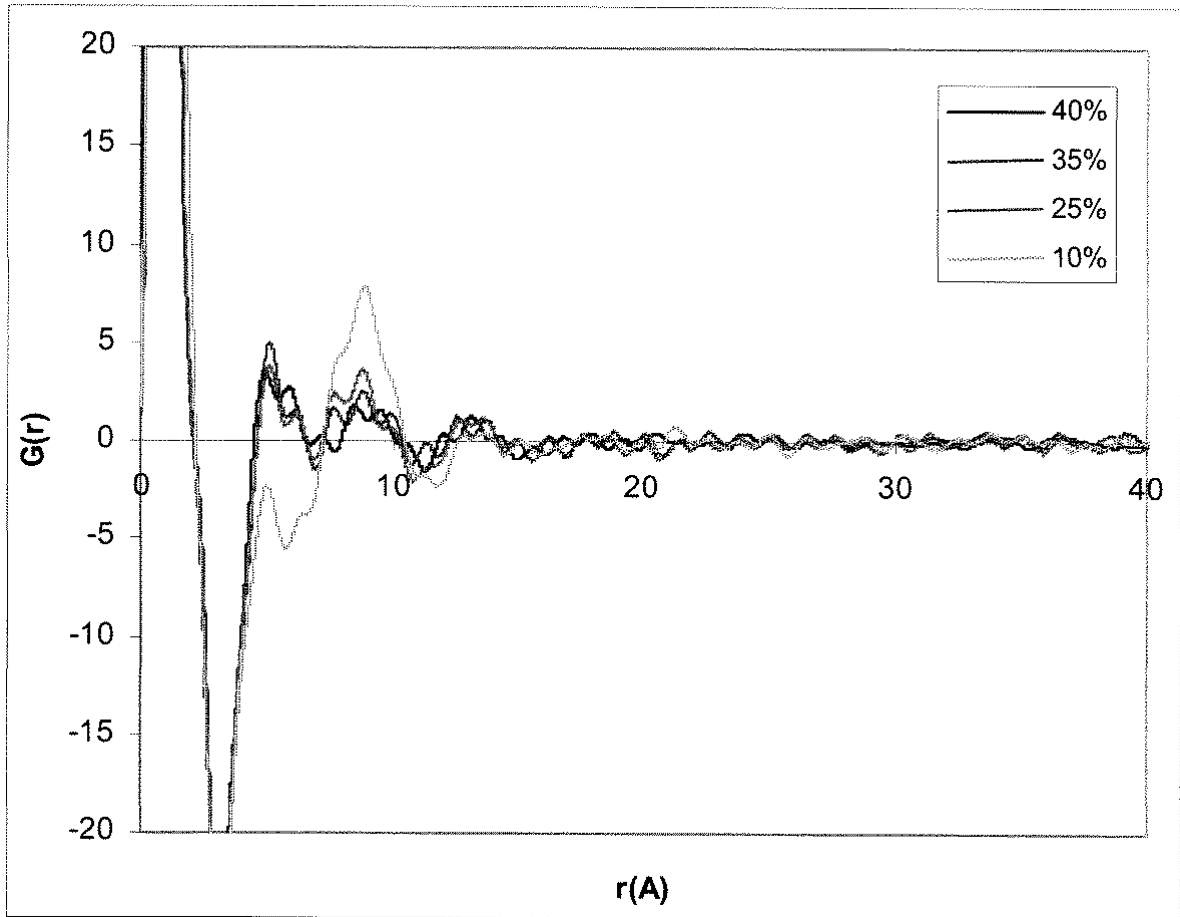


Figura 4



**Figura 5**





**Figura 6**

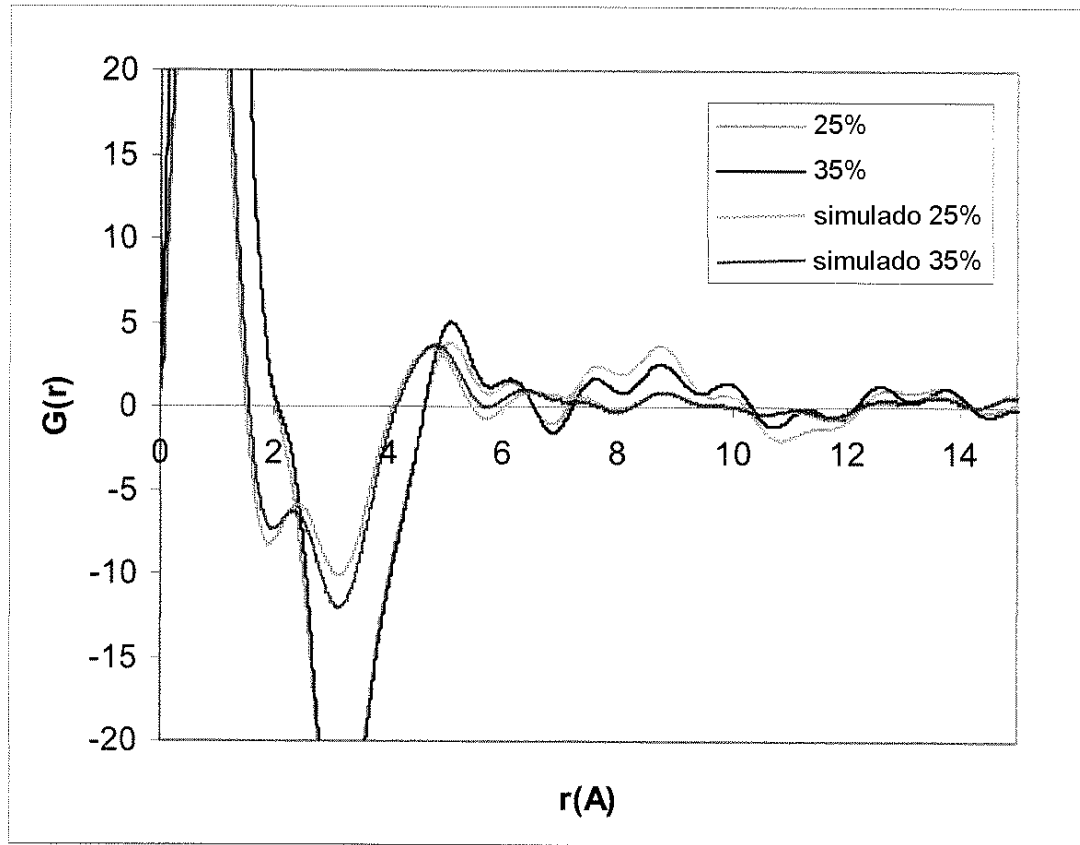
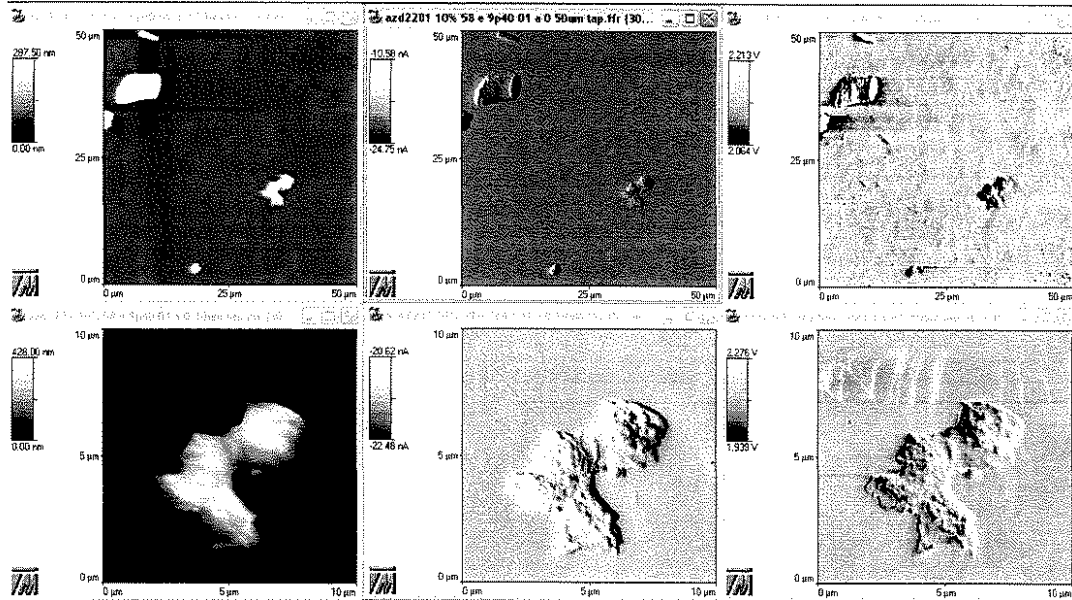


Figura 7



**Figura 8**

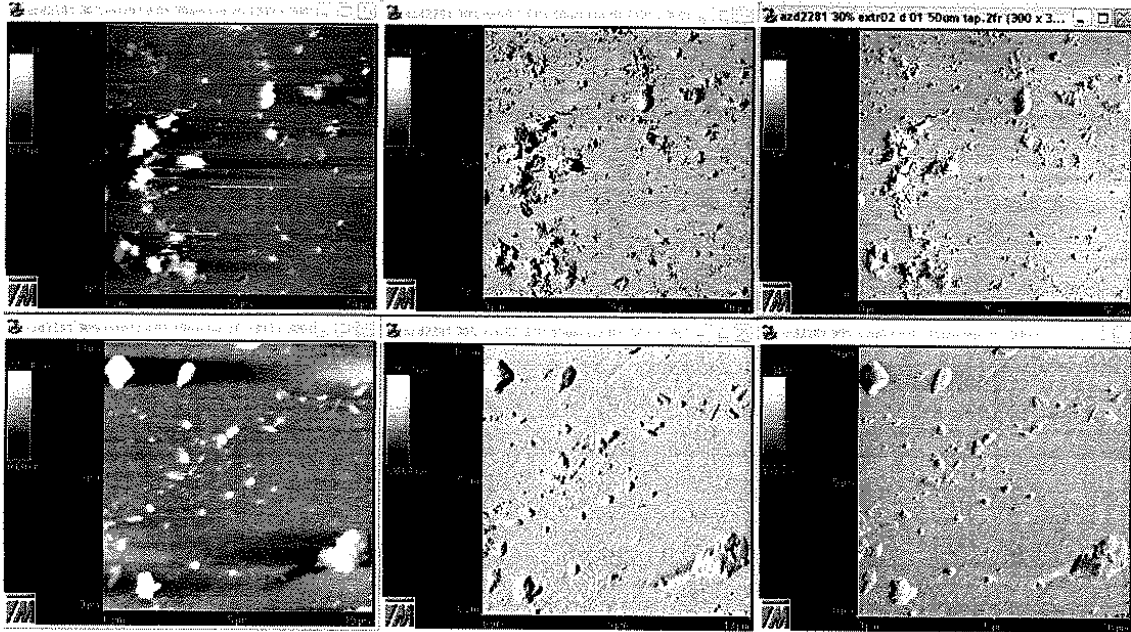
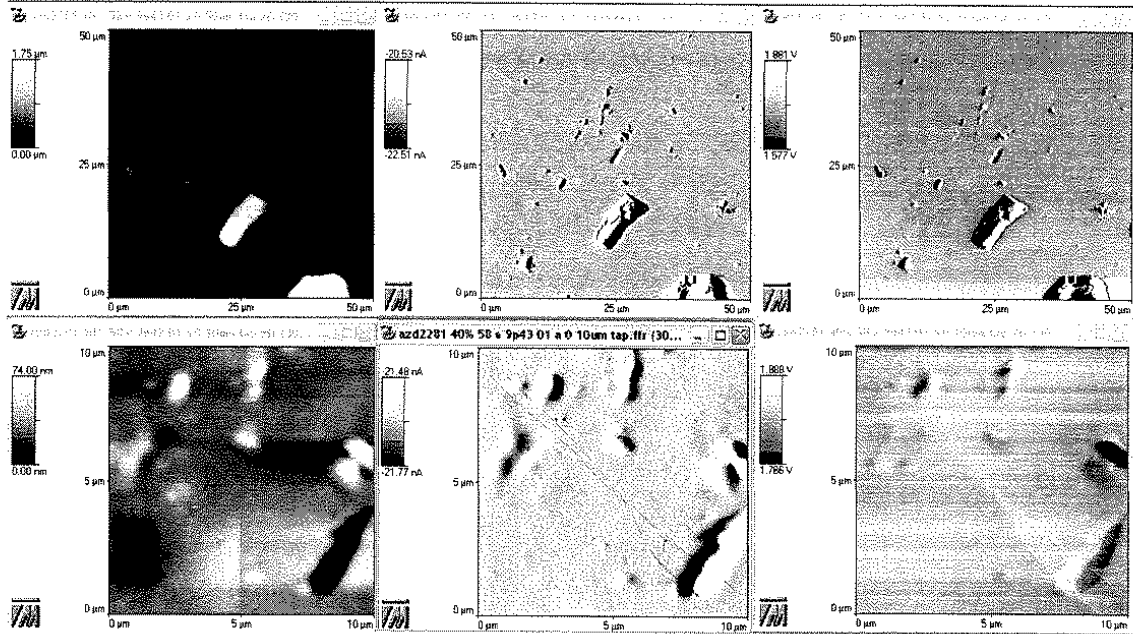
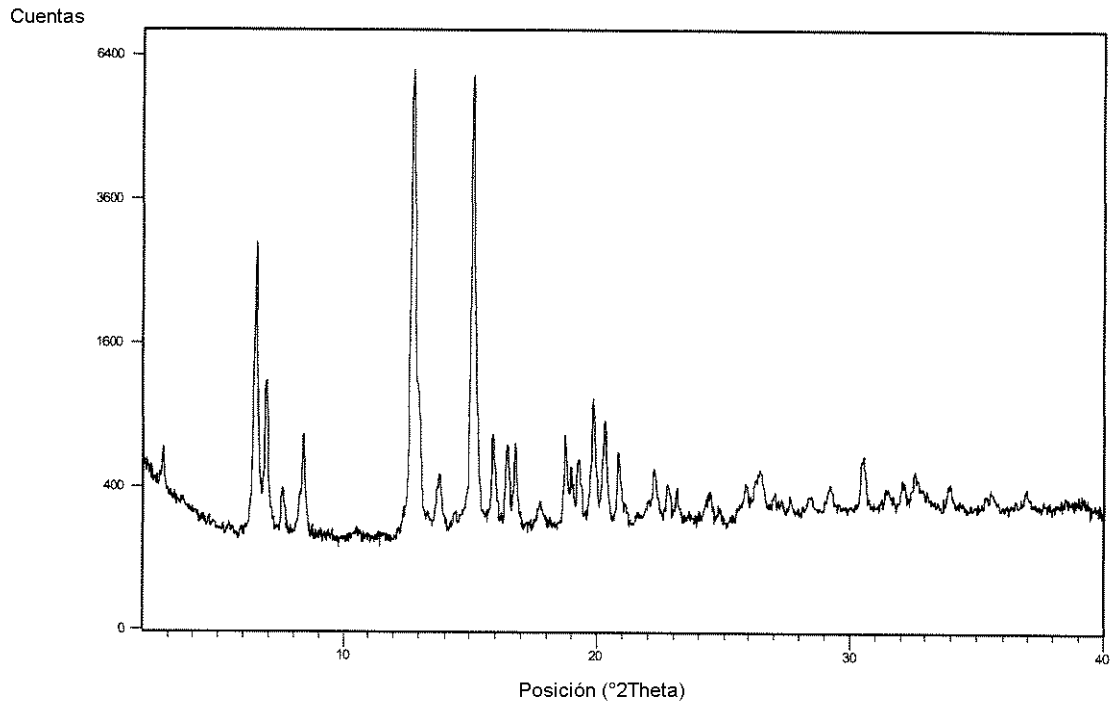


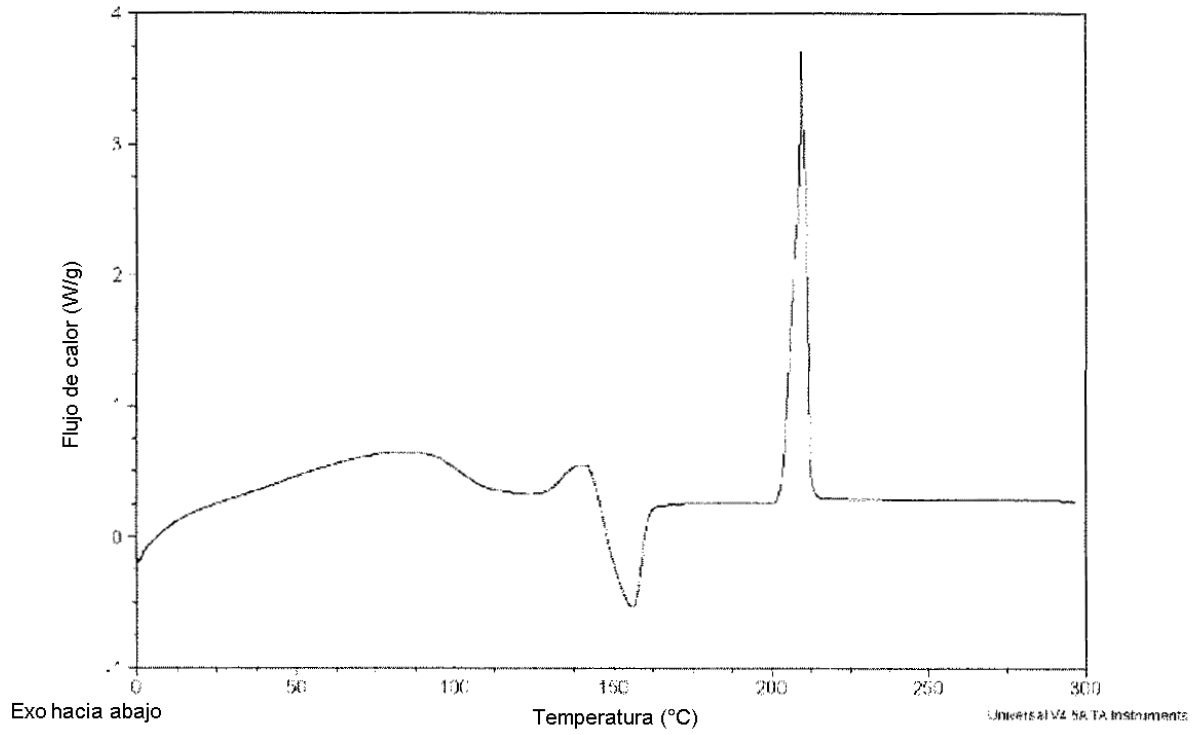
Figura 9



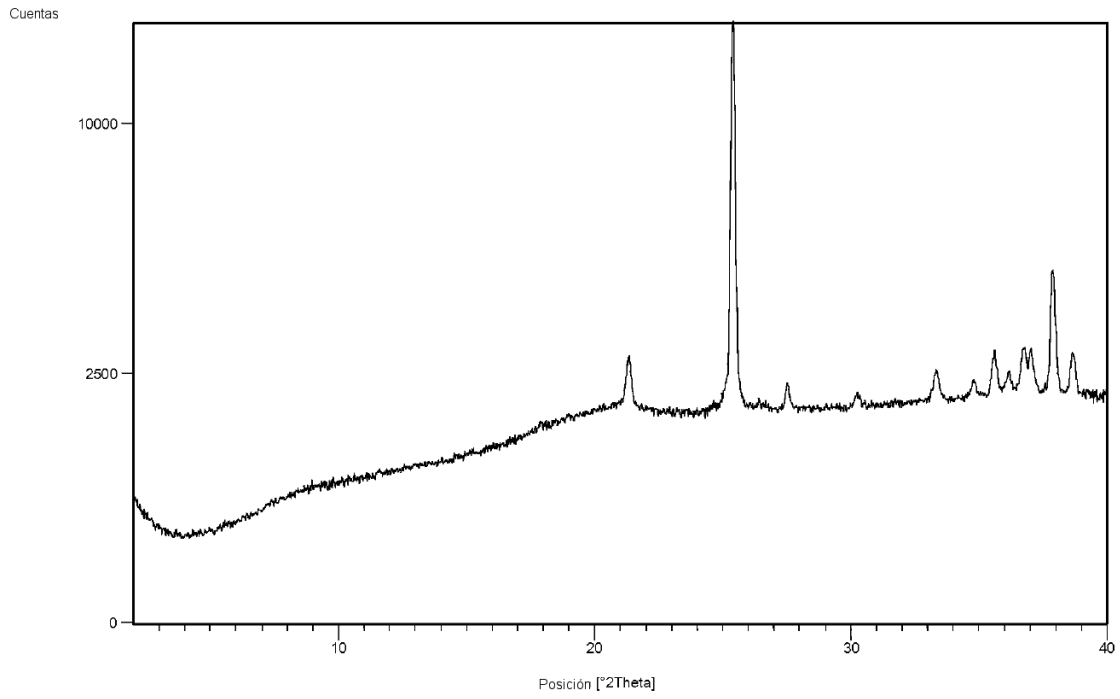
**Figura 10**



**Figura 11**



**Figura 12**



**Figura 13**

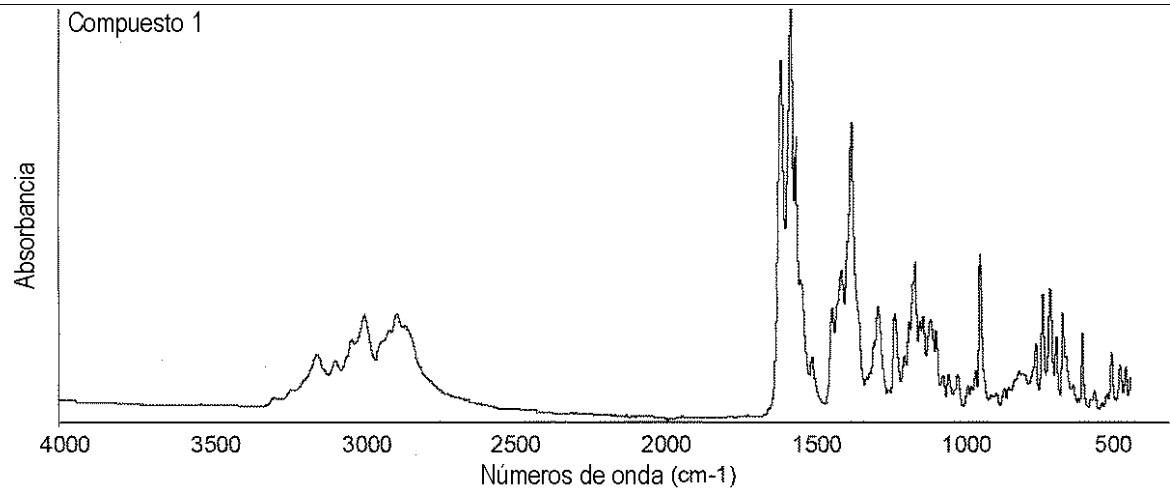
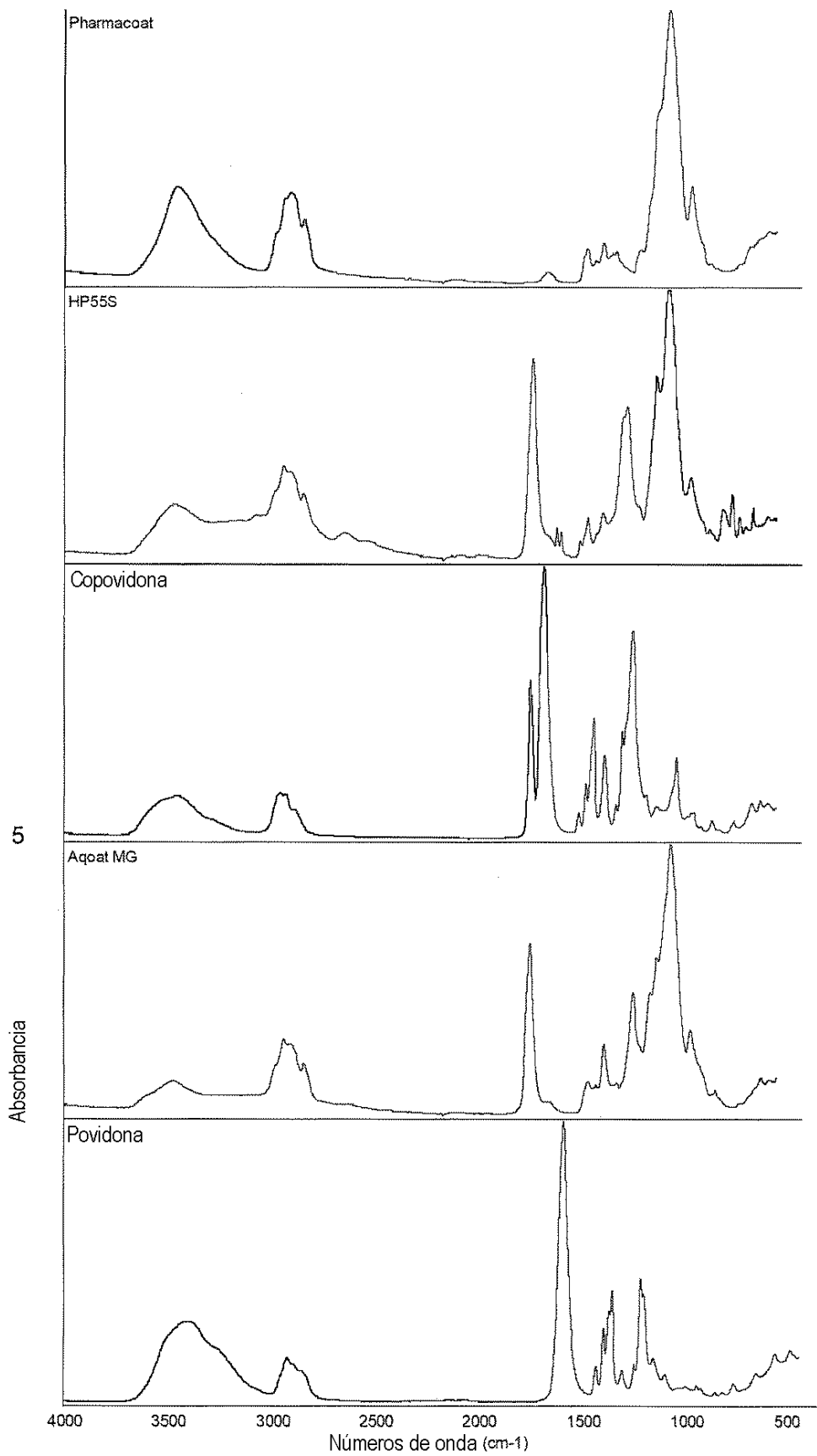
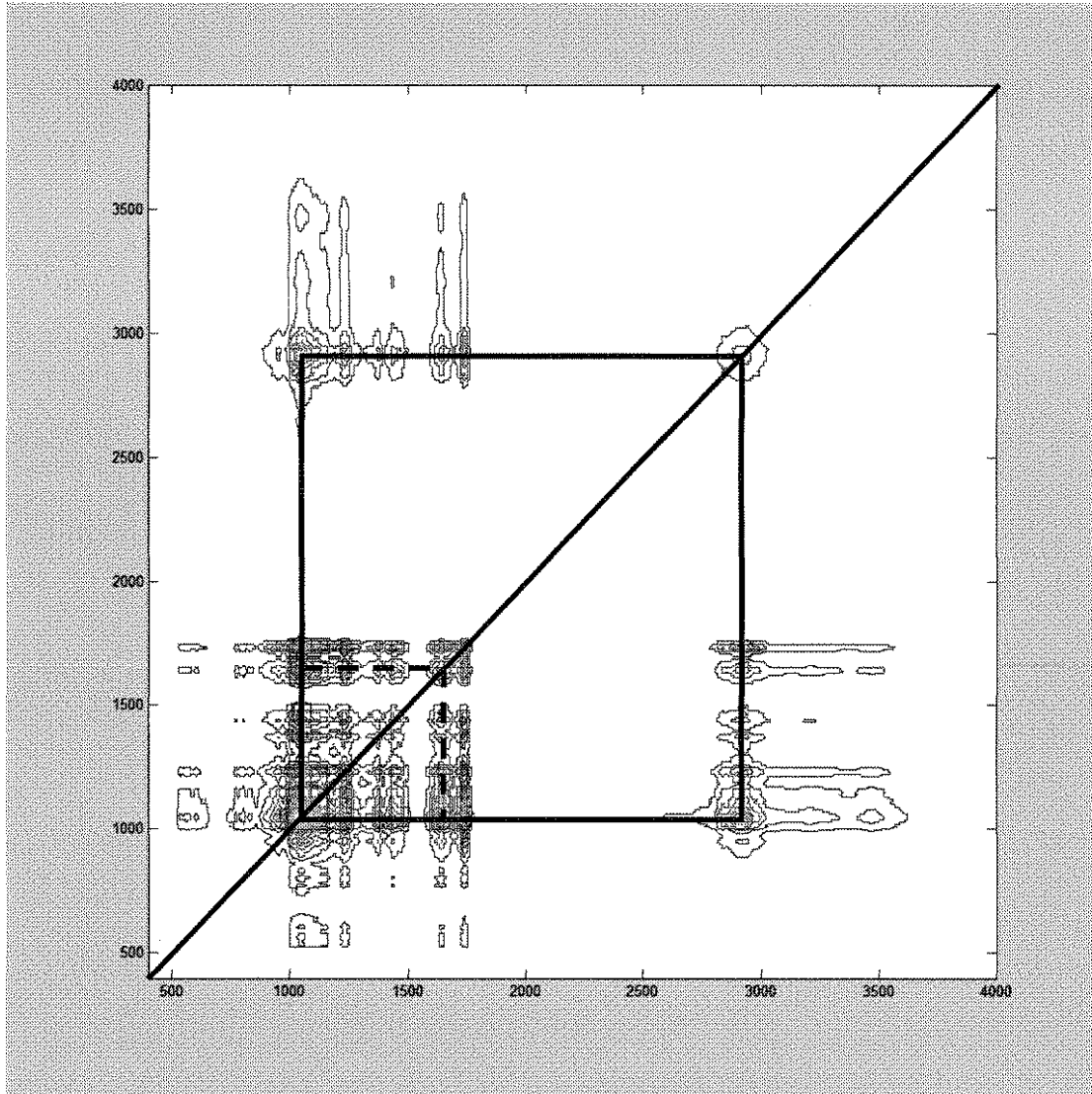




Figura 14



**Figura 15**

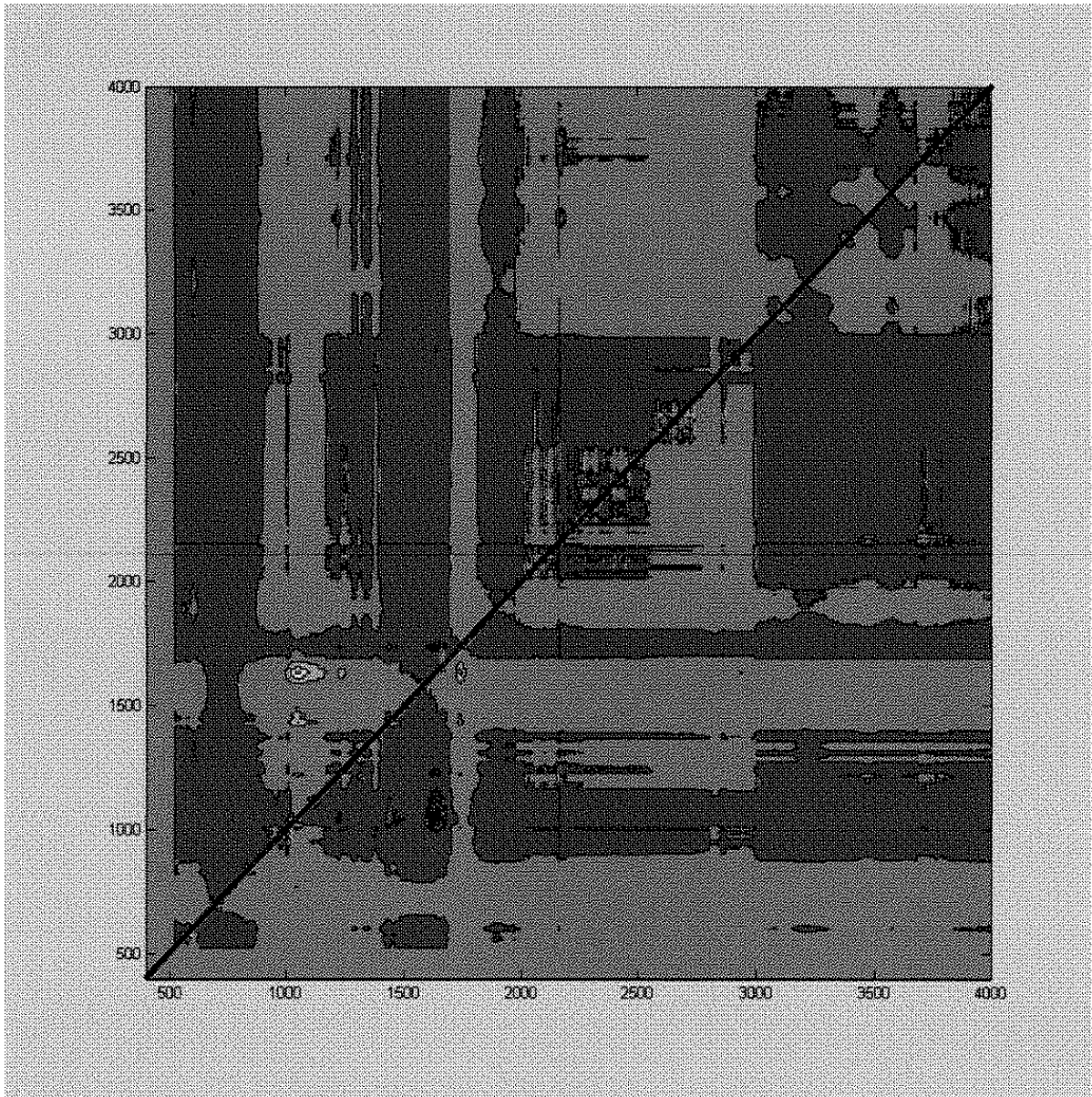


Leyenda:

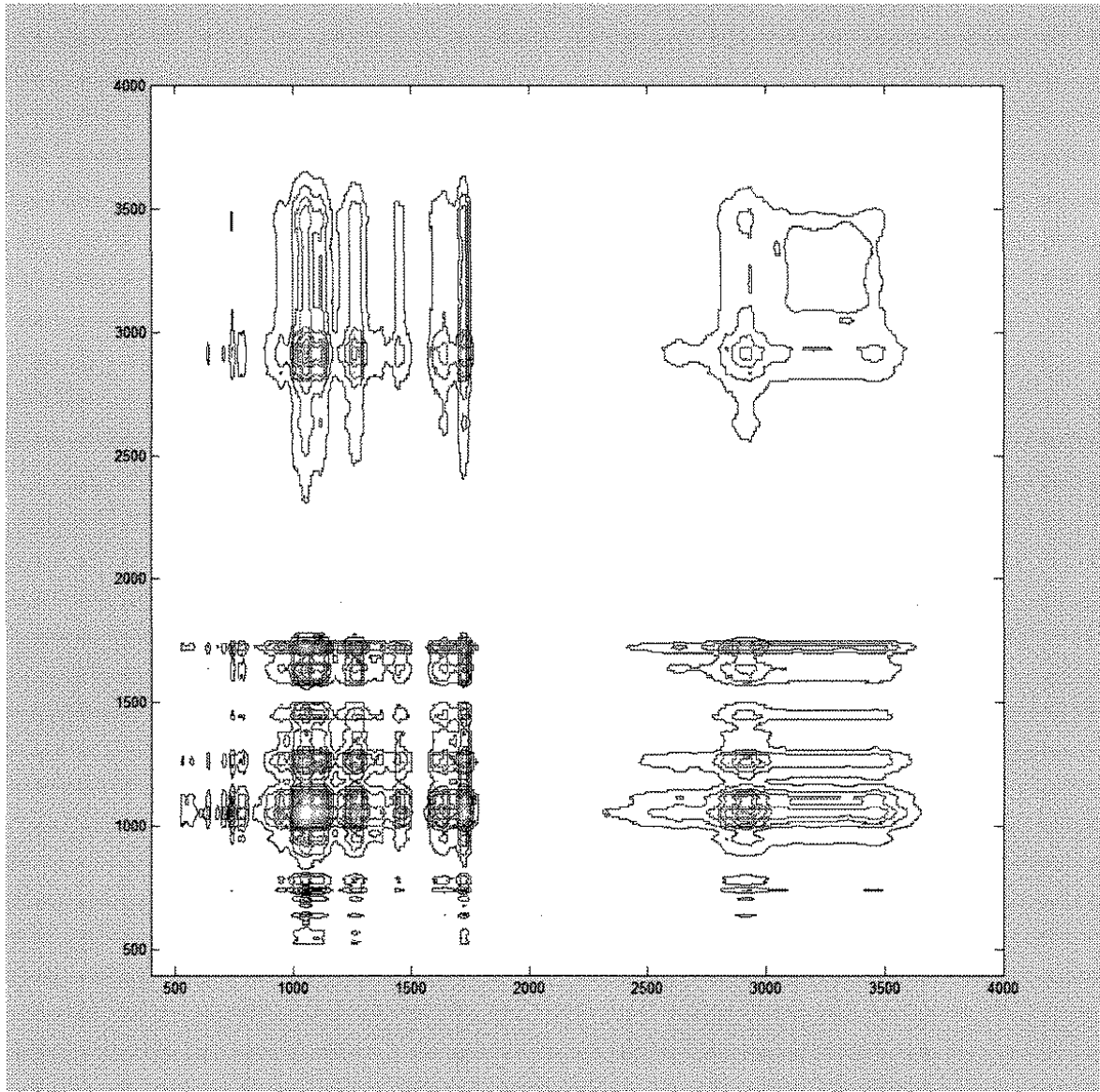
----- Correlación al cuadrado para pico de cruce a  $1050\text{ cm}^{-1}$ ,  $1650\text{ cm}^{-1}$

———— Correlación al cuadrado para pico de cruce a  $1050\text{ cm}^{-1}$ ,  $2700\text{ cm}^{-1}$

Figura 16



**Figura 17**



**Figura 18**

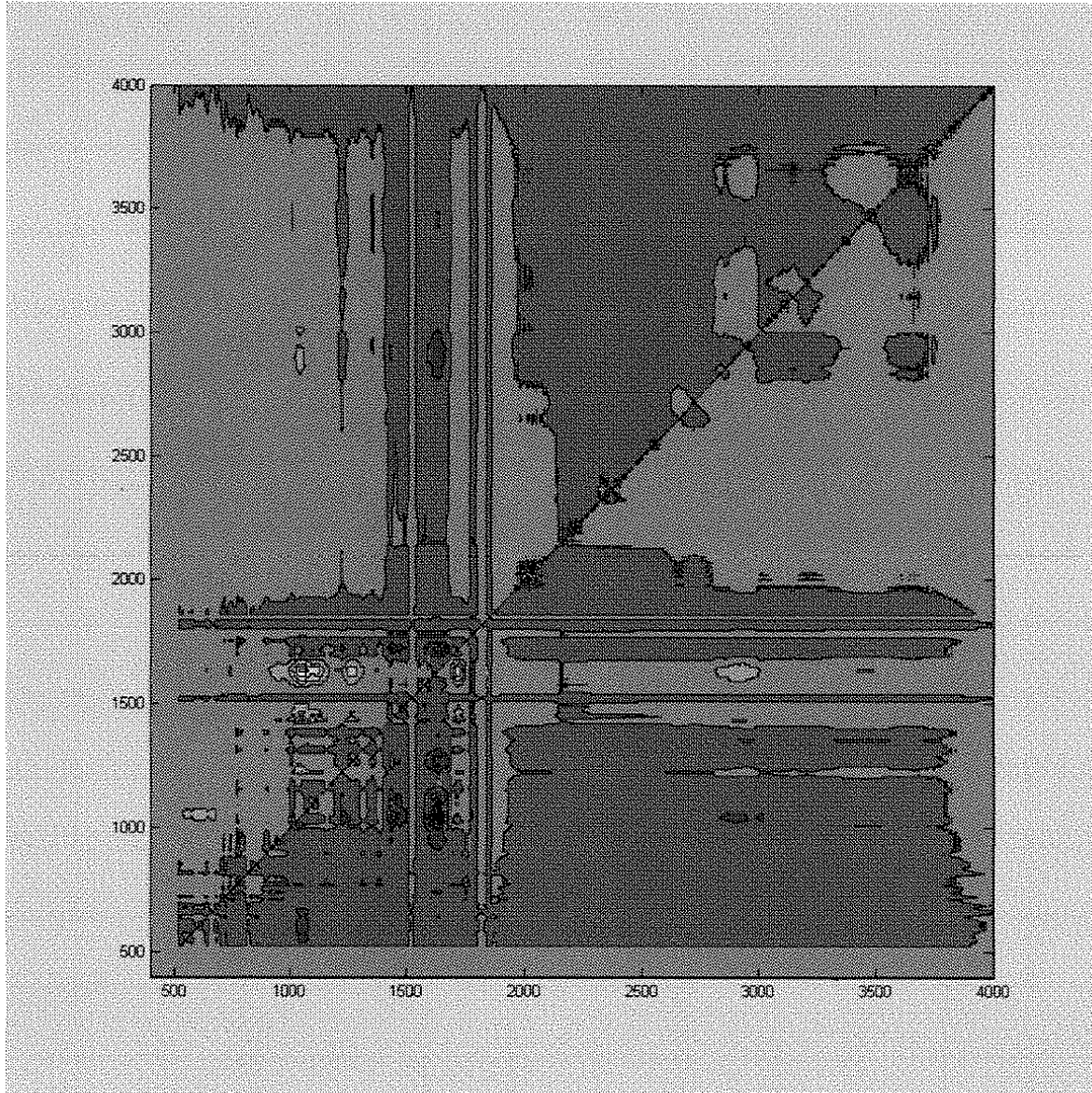
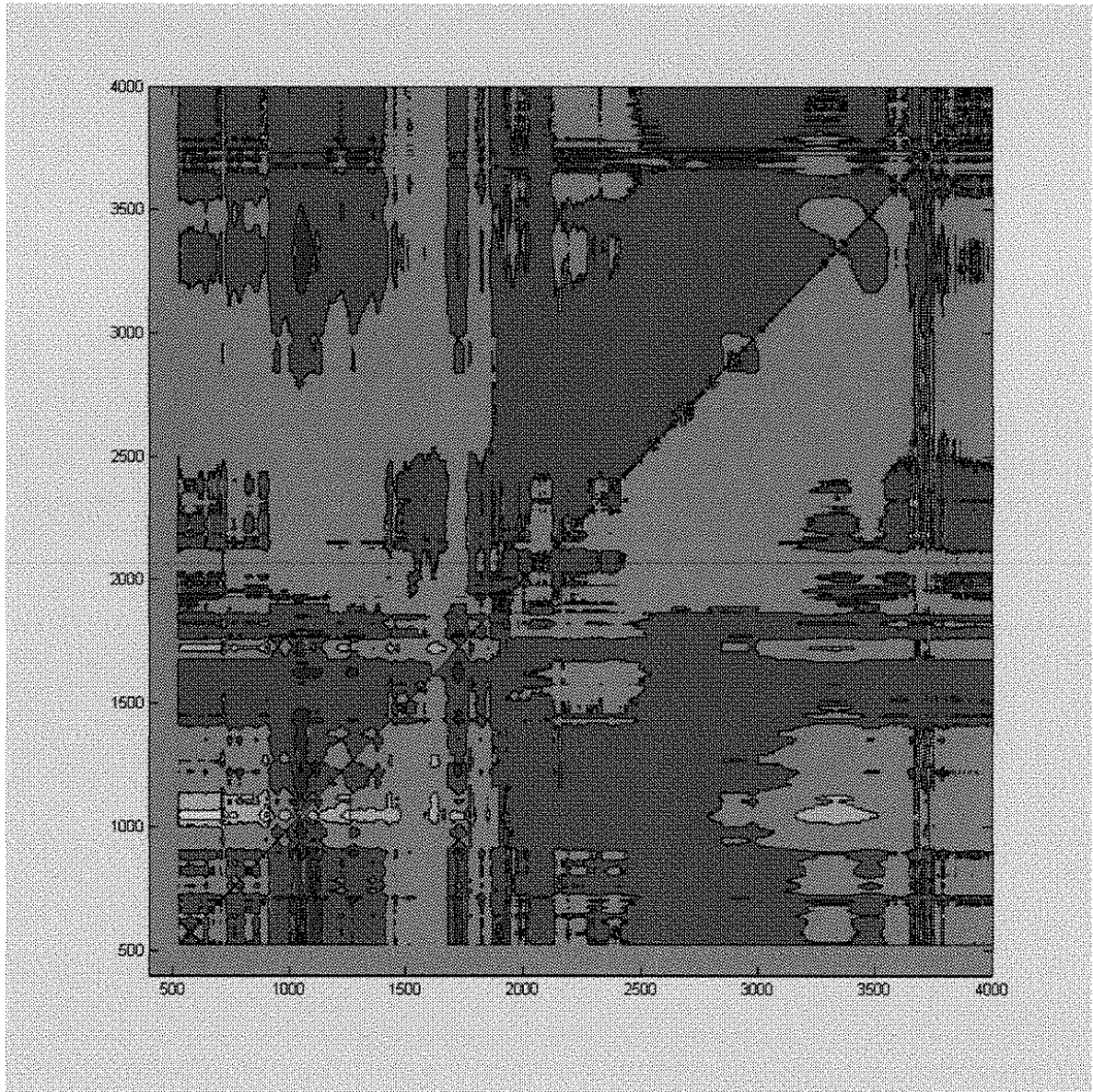


Figura 19



**Figura 20**

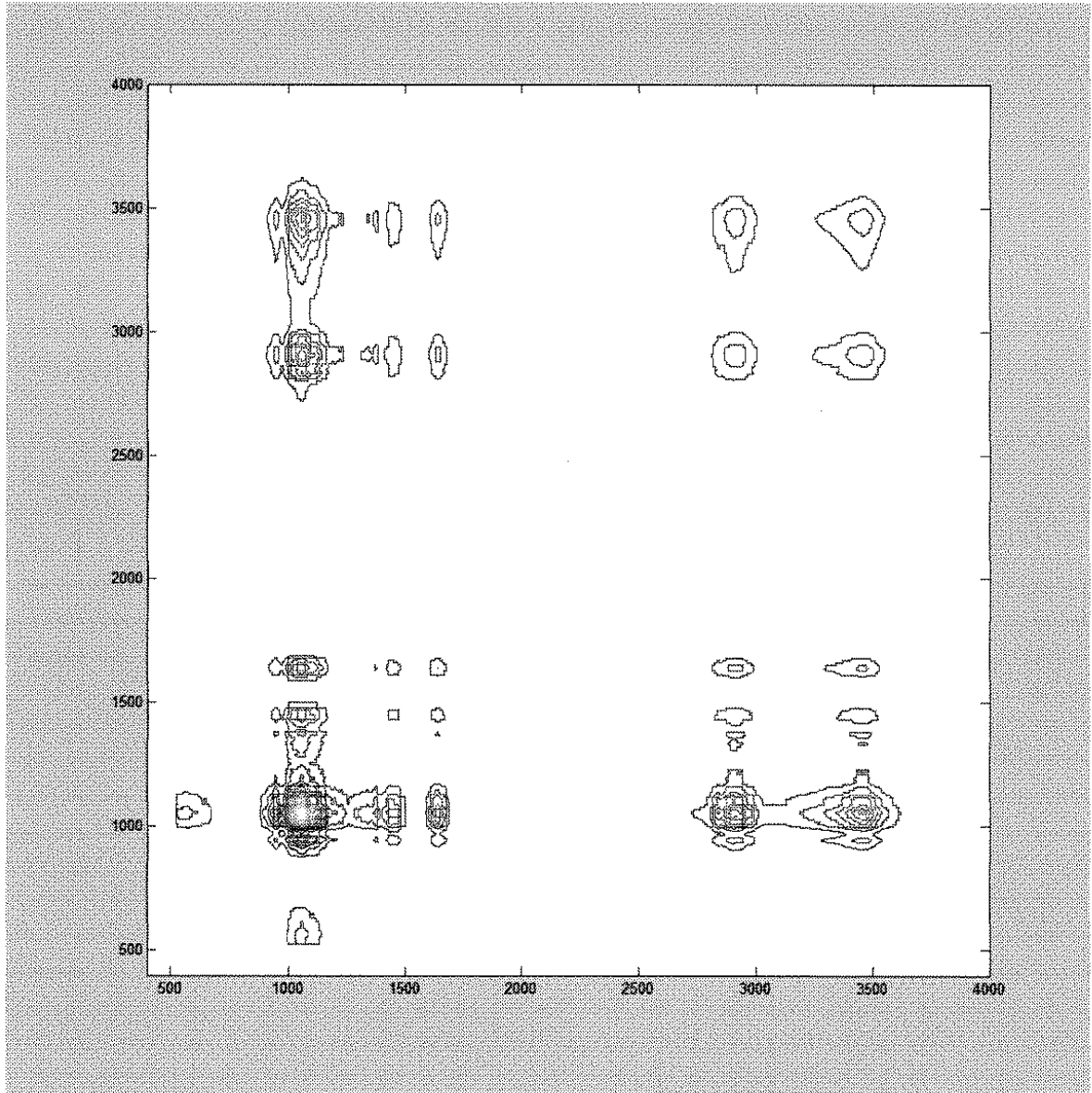


Figura 21

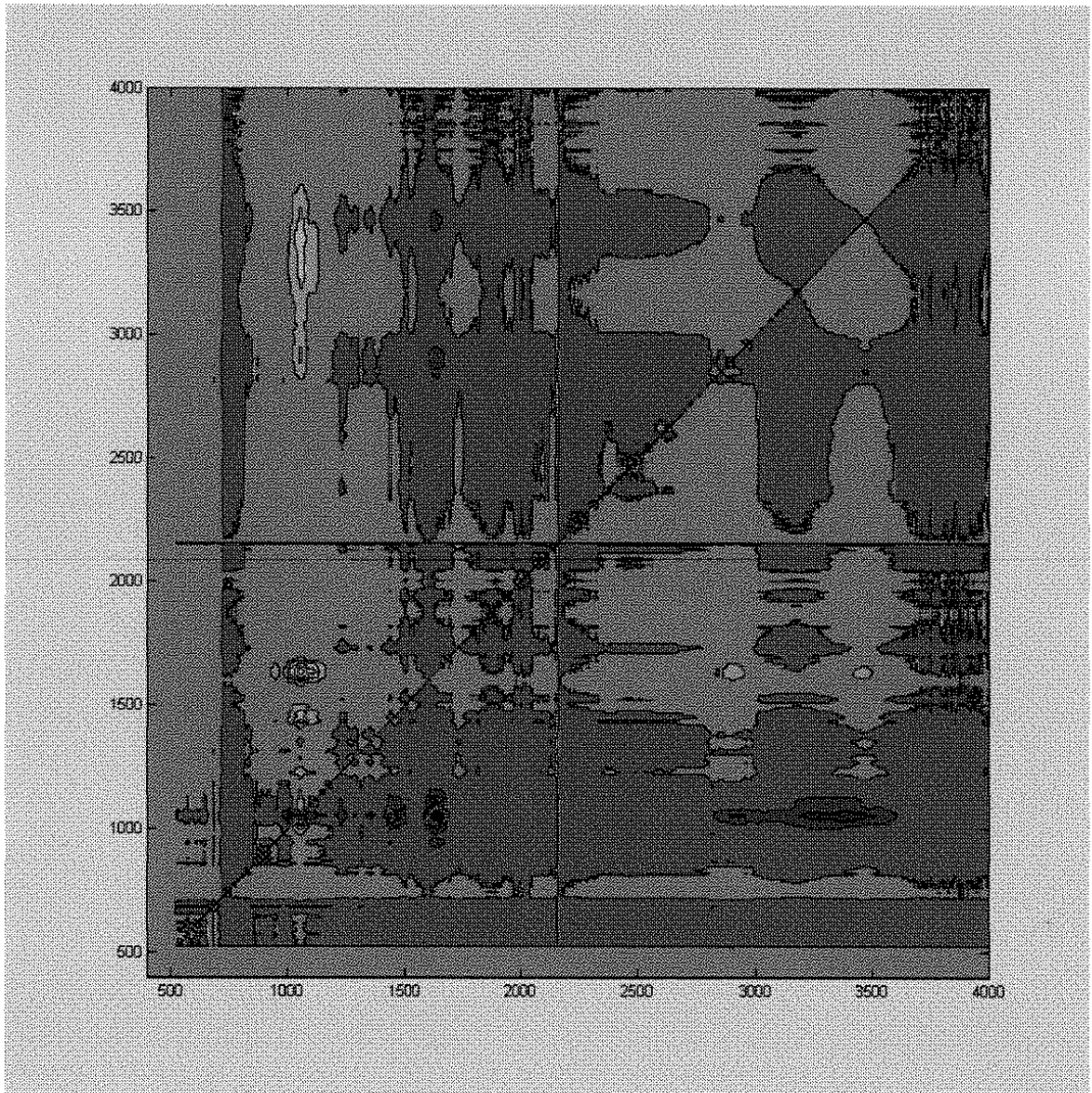
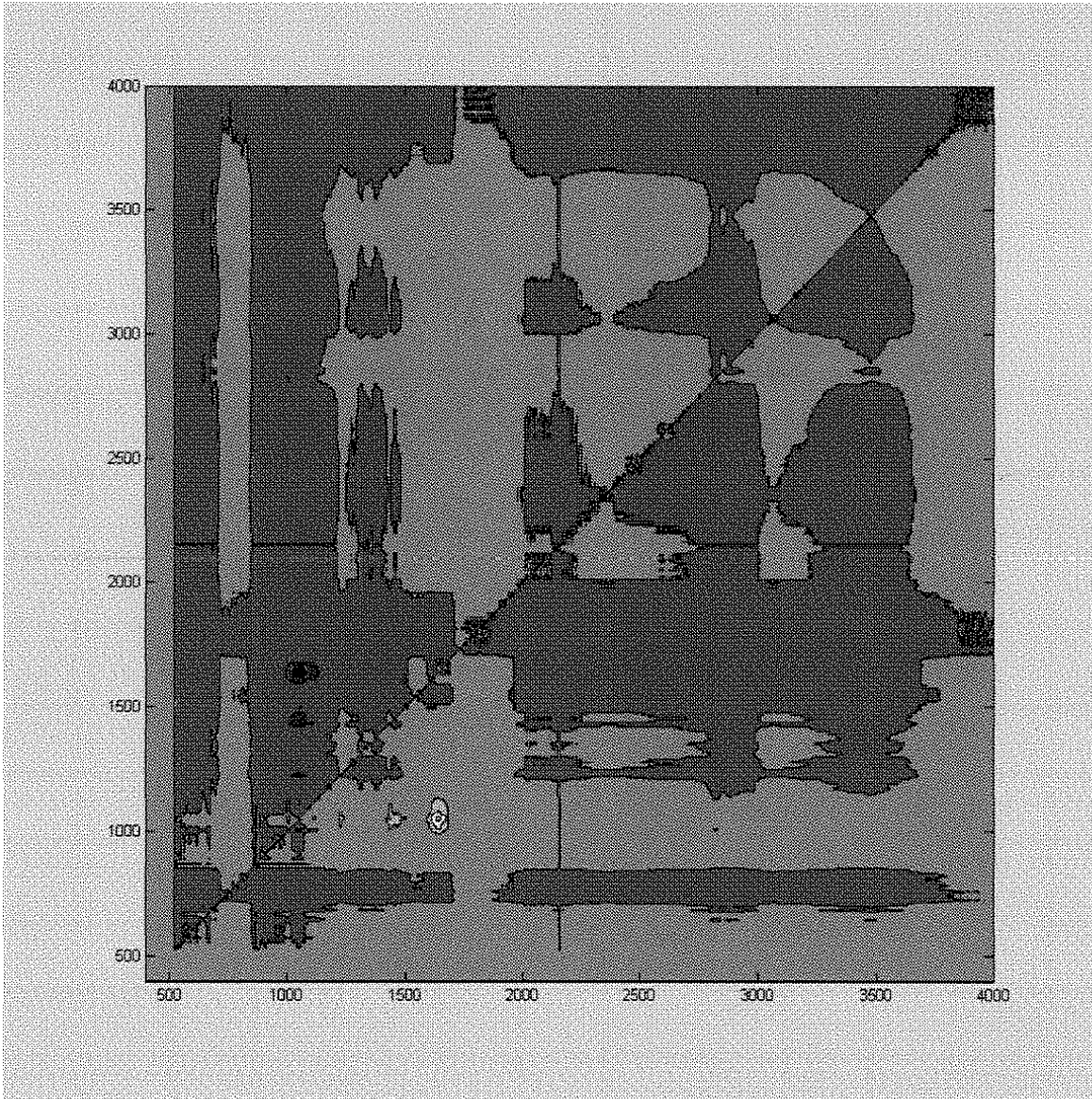
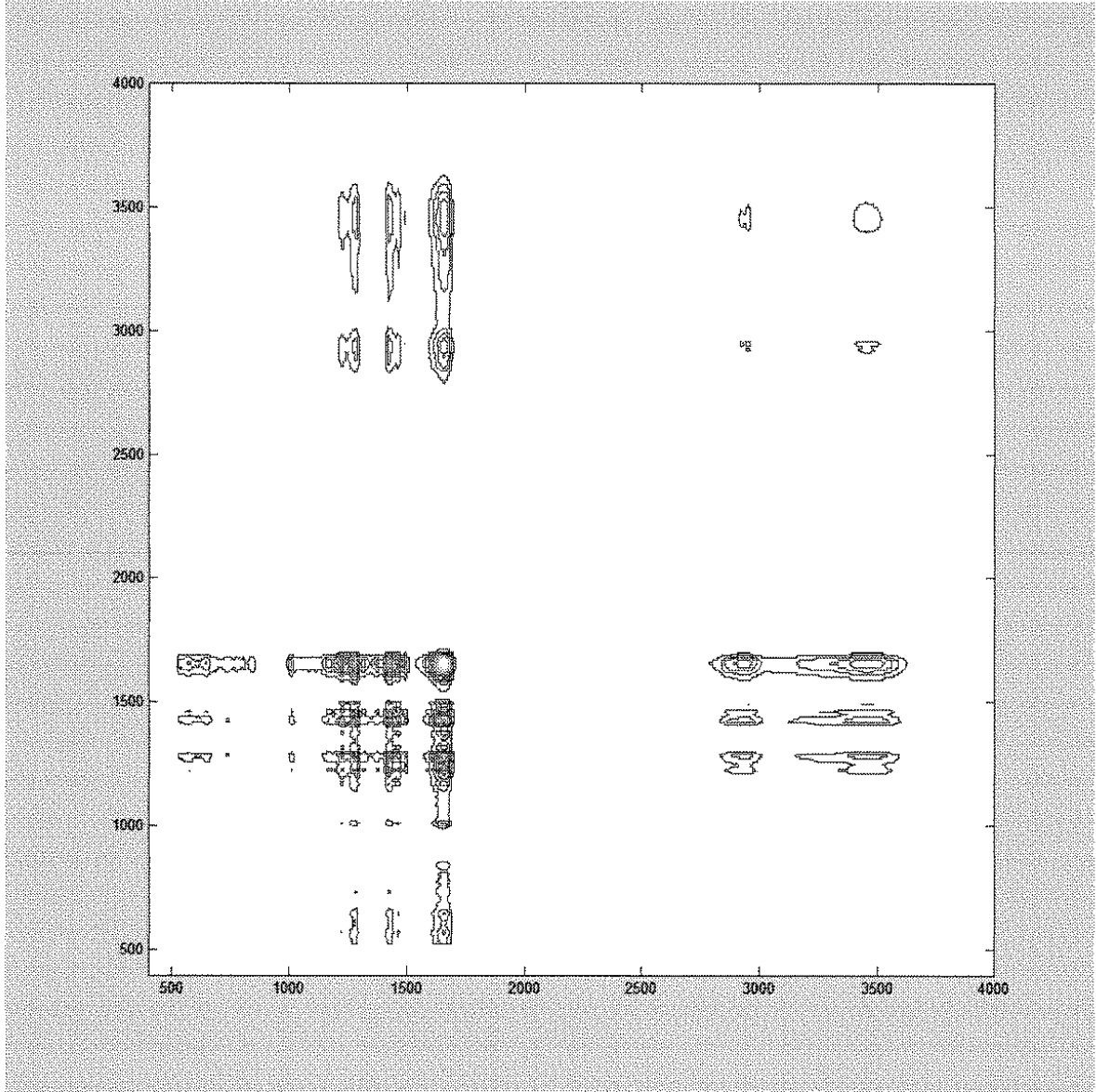




Figura 22



**Figura 23**



**Figura 24**

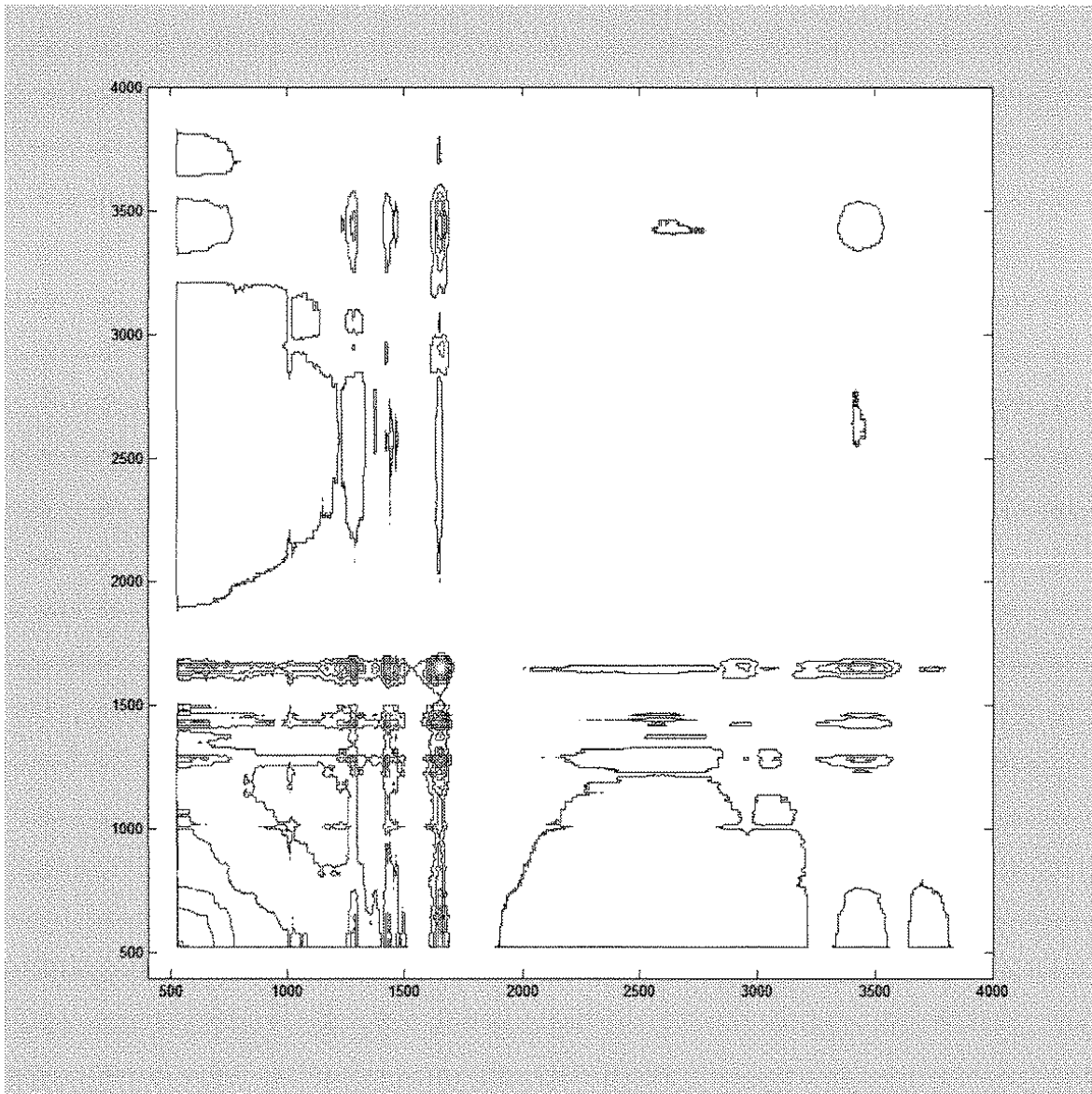
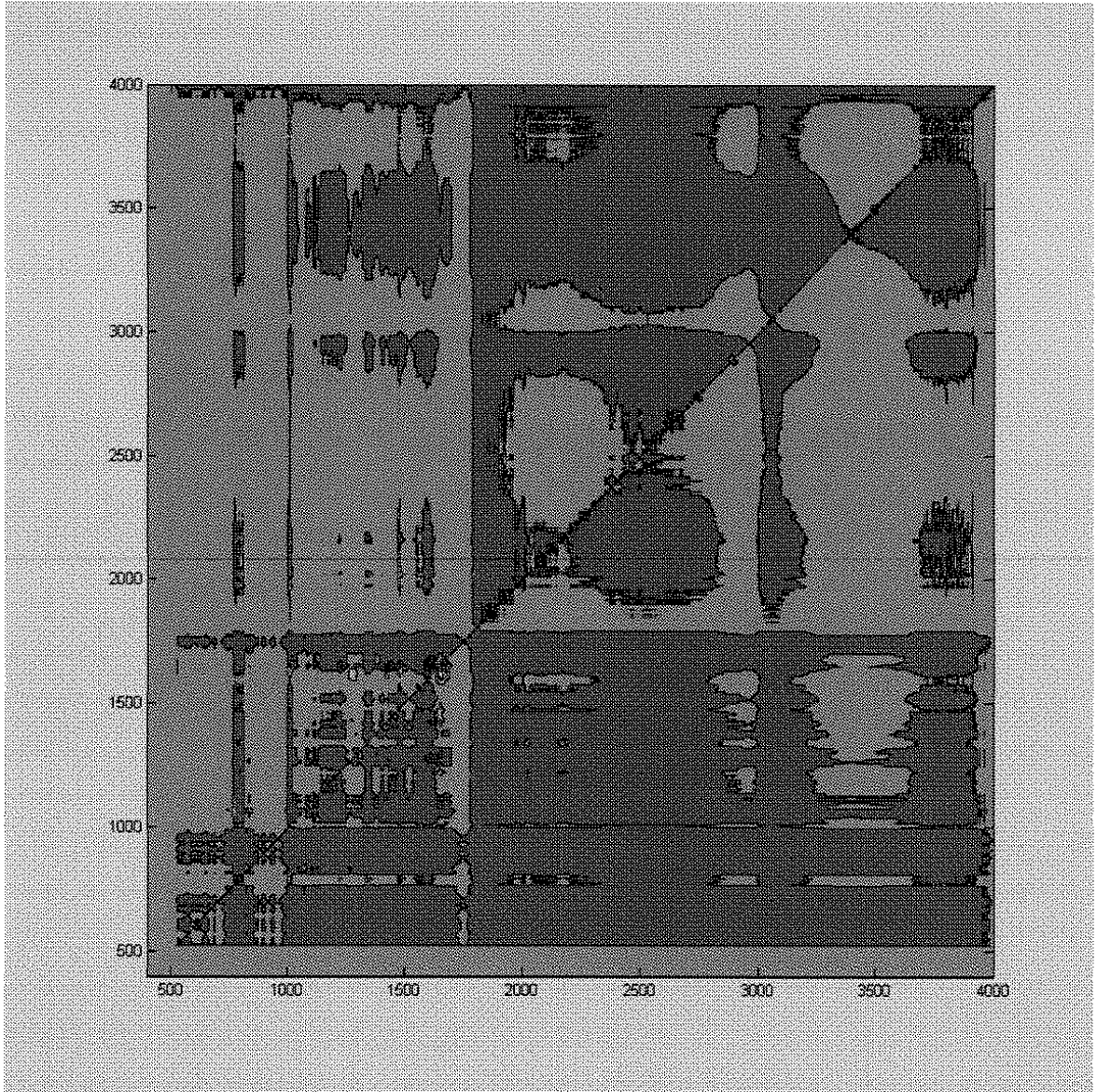
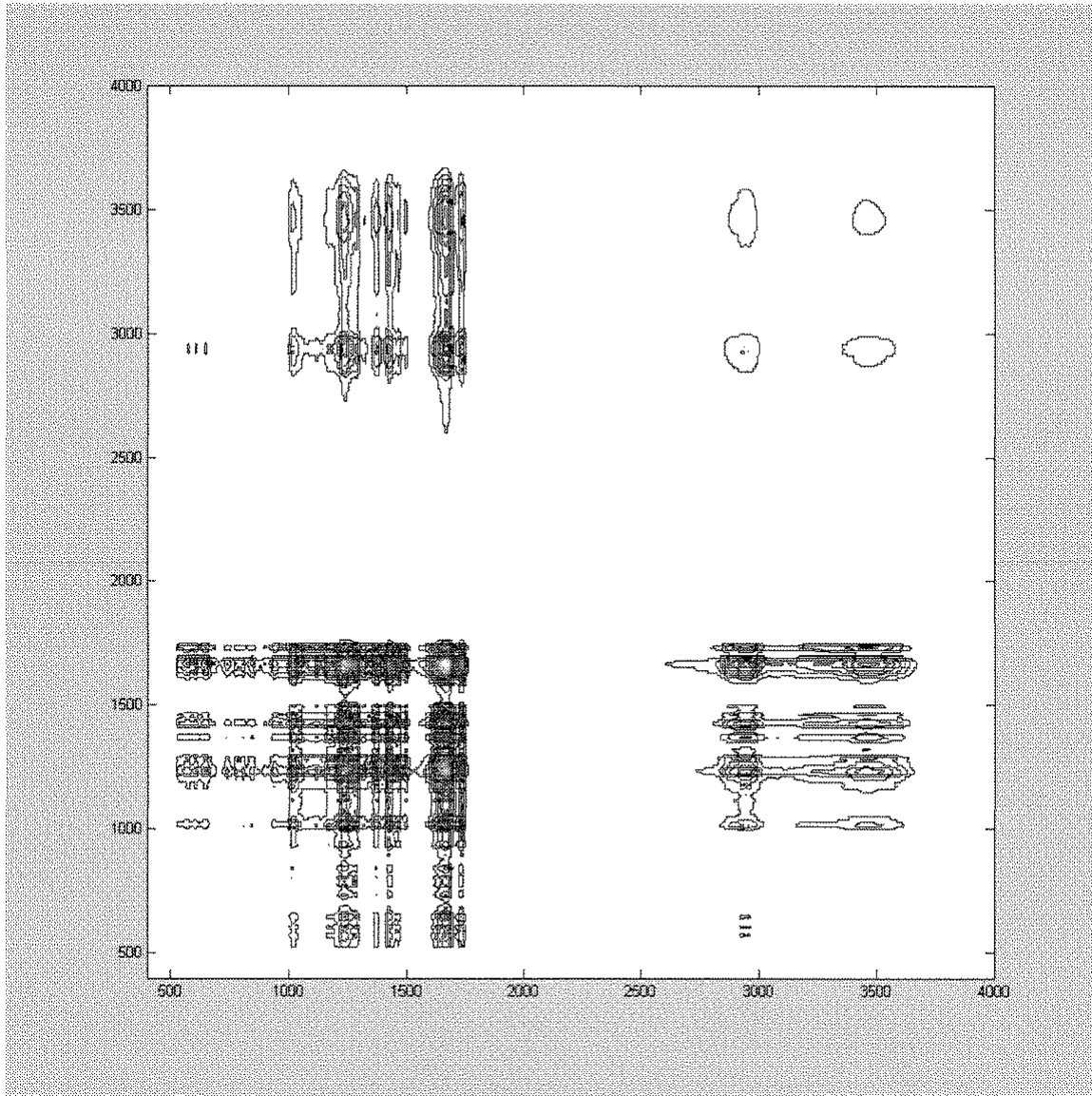


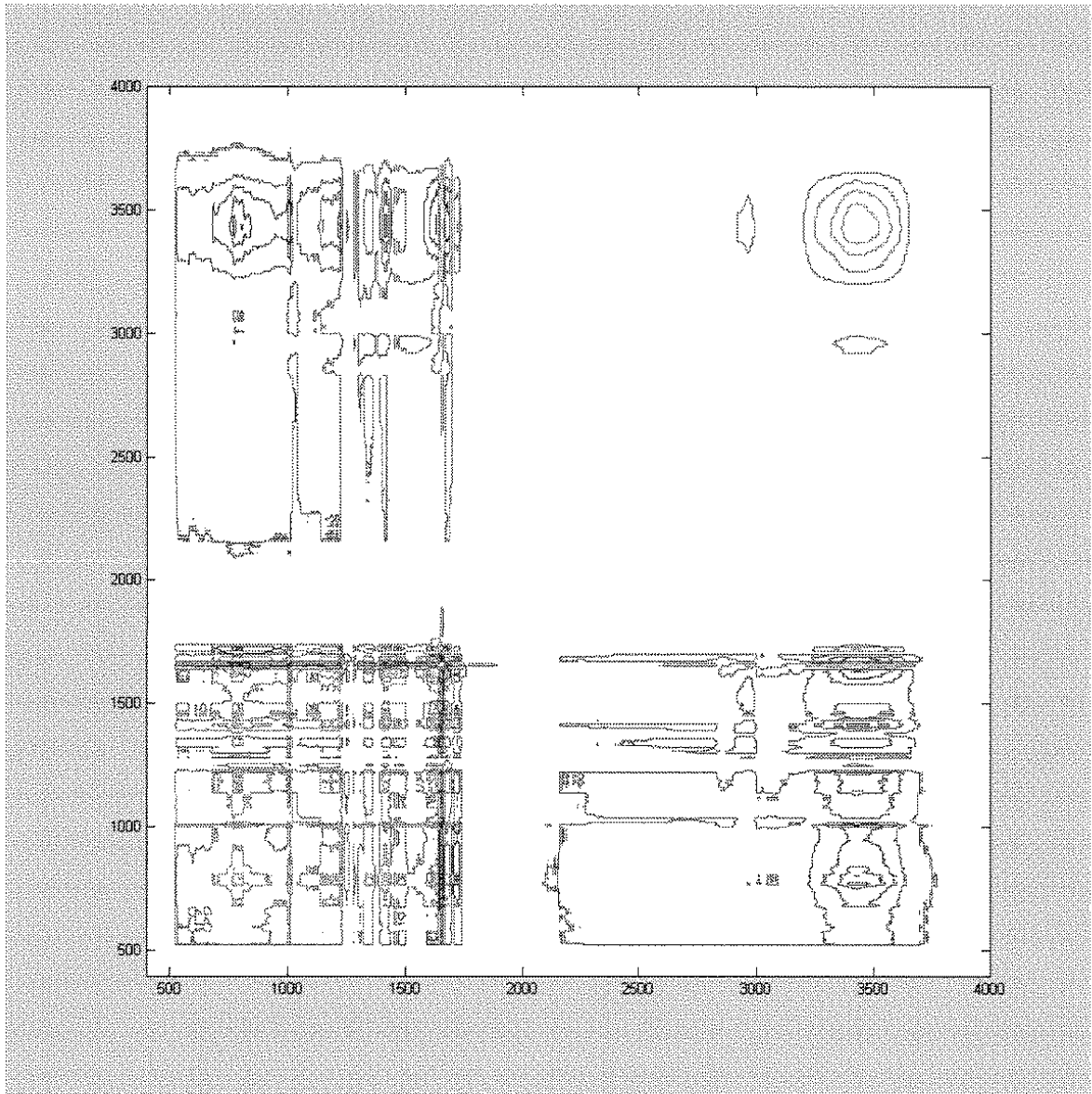
Figura 25



**Figura 26**



**Figura 27**



**Figura 28**

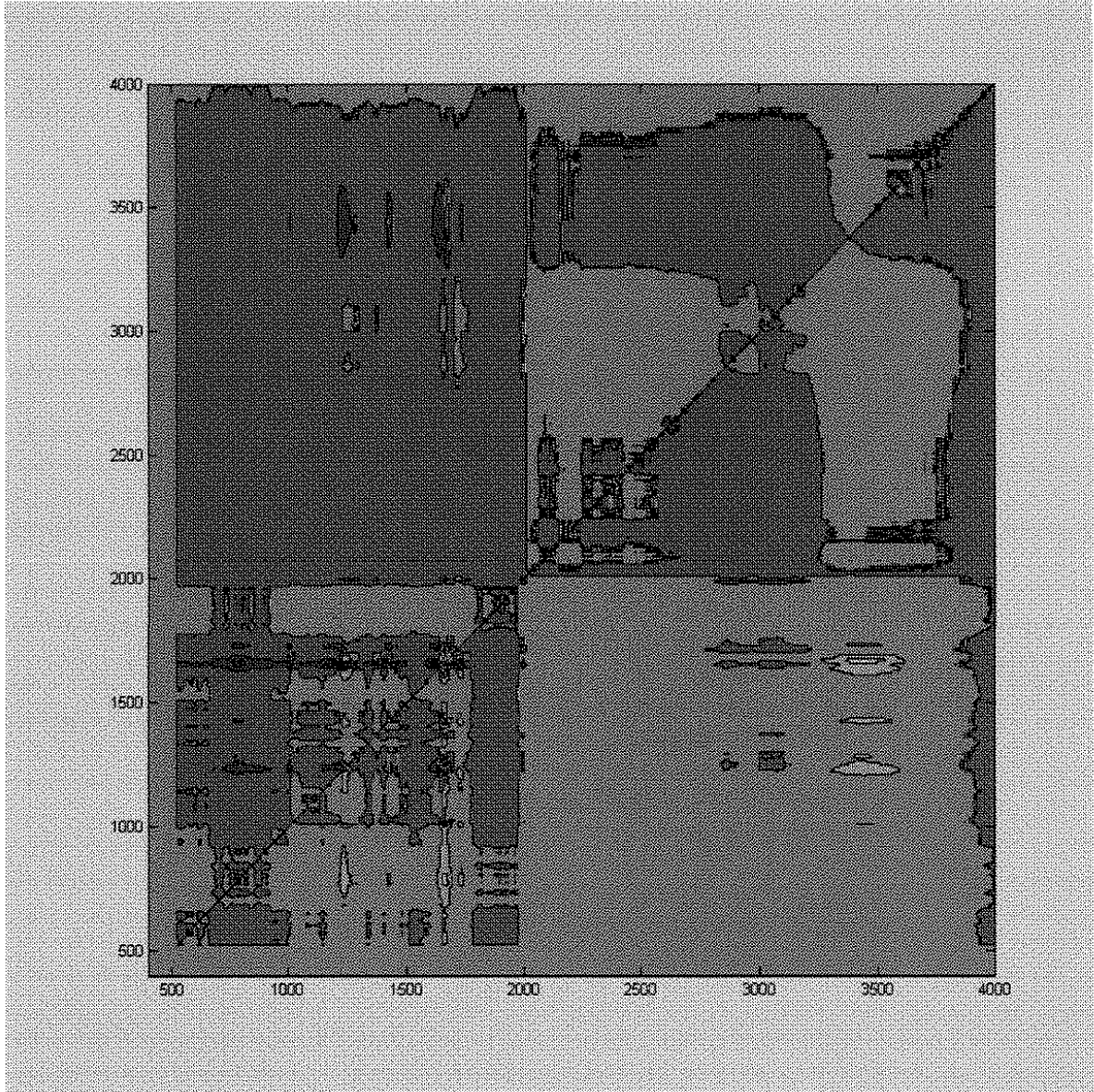
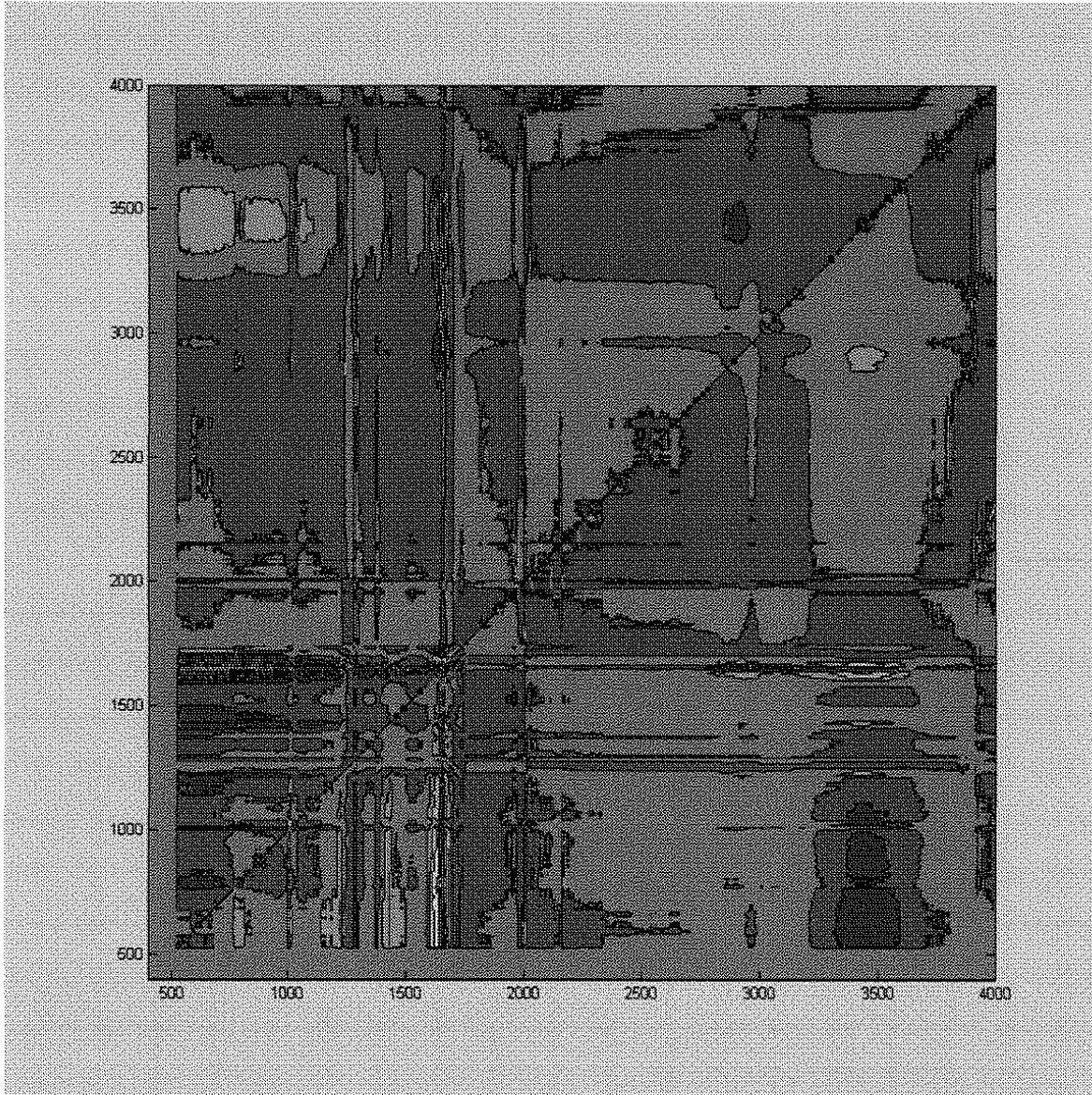


Figura 29





**Figura 30**

