

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 531**

51 Int. Cl.:

A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2012 PCT/EP2012/074884**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2013 WO13087546**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2012 E 12801538 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017 EP 2790699**

54 Título: **Composición farmacéutica con biodisponibilidad mejorada para un compuesto hidrófobo de alto punto de fusión**

30 Prioridad:

13.12.2011 US 201161569863 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.07.2017

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**ALBANO, ANTONIO, A.;
DESAI, DIPEN;
DINUNZIO, JAMES;
GO, ZENAIDA;
IYER, RAMAN, MAHADEVAN;
SANDHU, HARPREET, K. y
SHAH, NAVNIT, HARGOVINDAS**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 627 531 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

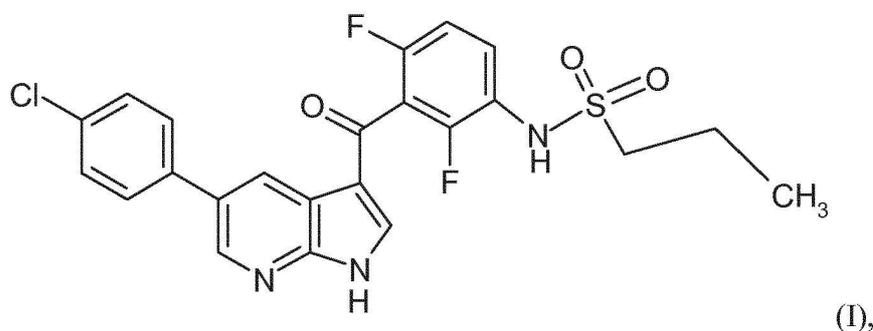
Composición farmacéutica con biodisponibilidad mejorada para un compuesto hidrófobo de alto punto de fusión

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida de un fármaco. En la composición, el fármaco está en forma sustancialmente amorfa.

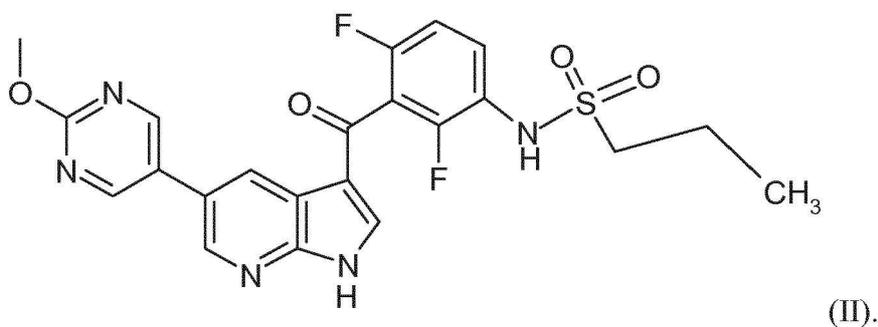
10 El documento WO2010/114928 divulga composiciones de dispersión sólida que comprenden el compuesto I de la presente invención, y diferentes polímeros. El documento WO2004/069138 divulga composiciones de dispersión sólida que comprenden, entre otros polímeros, PVP y compuestos que son diferentes de los compuestos I y II de acuerdo con la presente invención.

Sumario de la invención

- 15 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida que comprende un compuesto de fórmula (I),



- 20 o un compuesto de acuerdo con la fórmula (II),



- 25 un polímero que es polivinilpirrolidona (PVP) o copovidona, y, opcionalmente, un tensioactivo y/o HPMC-AS.

La presente invención también se refiere a las presentes composiciones para su uso en un procedimiento para tratar o mejorar el cáncer que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente invención.

Breve descripción de las figuras

Fig. 1: resultados de la prueba sin exceso de medio de disolución en 2 fases para las formulaciones 48A, 48B y 48C.

Fig. 2: patrones de difracción de rayos X para la formulación 49A y 49C.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida que comprende un fármaco (como se define a continuación) y un polímero.

40 Como se usa en el presente documento, el término "en forma sustancialmente amorfa" quiere decir que más de un 50 %, o más de un 55 %, o más de un 60 %, o más de un 65 %, o más de un 70 %, o más de un 75 %, o más de un 80 %, o más de un 85 %, o más de un 90 %, o más de un 95 % del fármaco está presente en forma amorfa.

Como se usa en el presente documento, el término "dispersión sólida" quiere decir cualquier composición sólida que tiene al menos dos componentes, por ejemplo, un fármaco y un polímero.

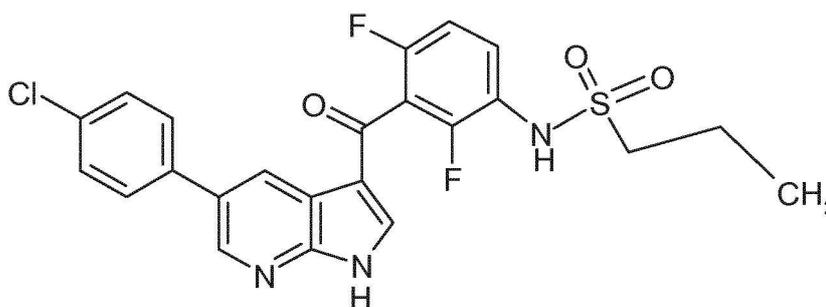
5 Como se usa en el presente documento, el término "dispersado molecularmente" se refiere a la distribución aleatoria de un fármaco con un polímero.

10 Como se usa en el presente documento, el término "complejo molecular sólido" se refiere a una dispersión sólida que incluye un fármaco dispersado molecularmente dentro de una matriz formada por un polímero (a continuación en el presente documento, una "matriz polimérica").

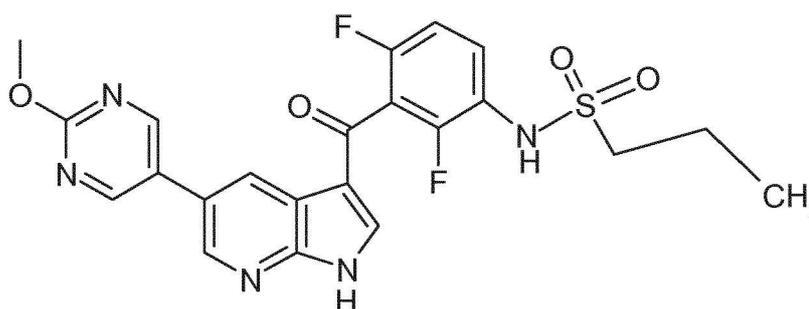
15 Como se usa en el presente documento, el término "inmovilizado", con referencia a la inmovilización de un fármaco dentro de una matriz polimérica, quiere decir que las moléculas de un fármaco interaccionan con las moléculas del polímero de tal modo que las moléculas del fármaco se adhieren a la matriz mencionada anteriormente y evitan su nucleación cristalina debido a la falta de movilidad. Por ejemplo, el polímero puede evitar el enlace de hidrógeno intramolecular o fuerzas de dispersión débiles entre dos o más moléculas de fármaco.

20 Como se usa en el presente documento, "fármaco" se refiere al compuesto I o bien al compuesto II (ambos definidos a continuación). Tanto el compuesto I como el compuesto II son inhibidores de Raf cinasa. Como tales, son útiles en el tratamiento o la mejora del cáncer.

"Compuesto I", como se usa en el presente documento, se refiere a la {3-[5-(4-cloro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-2,4-difluoro-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico. Este fármaco tiene la siguiente estructura.



25 "Compuesto II", como se usa en el presente documento, se refiere a la {2,4-difluoro-3-[5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonil]-fenil}-amida del ácido propano-1-sulfónico. Este fármaco tiene la siguiente estructura.



30 Los solicitantes han descubierto que la elección del polímero tiene un efecto significativo sobre el ABC y la $C_{máx}$ logrado *in vivo* (véase el ejemplo 8).

35 En un modo de realización, el polímero es polivinilpirrolidona (PVP) o copovidona. En un modo de realización particular, el polímero es PVP. En otro modo de realización particular, el polímero es copovidona.

40 La copovidona (disponible de BASF e ISP) es un copolímero hidrófilo de 1-vinil-2-pirrolidona y acetato de vinilo en la proporción en masa de 6:4. La copovidona puede formar una dispersión sólida estable con el fármaco que retiene el fármaco en forma amorfa durante hasta ocho horas en el líquido fisiológico de interés, mejorando así su biodisponibilidad tras su administración. Además de lo anterior, la copovidona es un polímero no iónico que tiene una solubilidad independiente del pH en el intervalo de pH fisiológico (1,5-7,5). Como resultado, una dispersión sólida formada usando copovidona puede liberar el fármaco en todo el tubo GI, permitiendo así una absorción

mejorada del fármaco.

En un modo de realización, el fármaco se dispersa molecularmente en el polímero mencionado anteriormente.

- 5 En un modo de realización, la dispersión sólida es un complejo molecular sólido del compuesto I o compuesto II y dicho polímero.

En un modo de realización, el fármaco se inmoviliza dentro de una matriz formada por dicho polímero.

- 10 En un modo de realización, la composición comprende una dispersión sólida en la que el fármaco está presente en una cantidad de desde aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 50 %, de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 40 %, o de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 30 % en peso de la dispersión sólida.

- 15 En un modo de realización, la dispersión sólida tiene una única temperatura de transición vítrea mayor de aproximadamente 50 °C, preferentemente por encima de 100 °C.

- 20 En un modo de realización, la composición comprende una dispersión sólida que comprende un polímero en la que el polímero está presente en una cantidad de desde aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 98,8 %, de aproximadamente un 60 % a aproximadamente un 98,8 %, o de aproximadamente un 70 % a aproximadamente un 98,8 % en peso de la dispersión sólida.

- 25 En un modo de realización, la dispersión sólida se prepara usando un procedimiento de extrusión de masa fundida en caliente (véase, por ejemplo, Ghebre-Sellassie, I. y C. Martin, Pharmaceutical Extrusion Technology, Marcel Dekker, 2003). En un procedimiento de este tipo, los componentes de la dispersión sólida se mezclan y se extruden a alta temperatura.

En un modo de realización, la composición comprende el compuesto I dispersado molecularmente en copovidona.

- 30 En un modo de realización, la dispersión sólida es un complejo molecular sólido del compuesto I y copovidona.

En un modo de realización, el compuesto I se inmoviliza dentro de una matriz formada por copovidona.

- 35 En un modo de realización, la composición comprende una dispersión sólida en la que el compuesto I está presente en una cantidad de desde aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 40 % en peso de la dispersión sólida y la copovidona está presente en una cantidad de desde aproximadamente un 60 % a aproximadamente un 98,8 % en peso de la dispersión sólida.

- 40 En un modo de realización, la composición comprende una dispersión sólida en la que el compuesto I está presente en una cantidad de desde aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 40 % en peso de la dispersión sólida y la copovidona está presente en una cantidad de desde aproximadamente un 60 % a aproximadamente un 98,8 % en peso de la dispersión sólida.

- 45 En un modo de realización, la dispersión sólida que comprende el compuesto I y copovidona se prepara usando un procedimiento de extrusión de masa fundida en caliente (véase, por ejemplo, Ghebre-Sellassie, I. y C. Martin, Pharmaceutical Extrusion Technology, Marcel Dekker, 2003).

En un modo de realización, la composición comprende el compuesto II dispersado molecularmente en copovidona.

- 50 En un modo de realización, la dispersión sólida es un complejo molecular sólido de compuesto II y copovidona.

En un modo de realización, el compuesto II se inmoviliza dentro de una matriz formada por dicha copovidona.

- 55 En un modo de realización, la composición comprende una dispersión sólida en la que el compuesto II está presente en una cantidad de desde aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 50 % en peso de la dispersión sólida y la copovidona está presente en una cantidad de desde aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 98,8 % en peso de la dispersión sólida.

- 60 En un modo de realización, la dispersión sólida que comprende el compuesto II y copovidona se prepara usando un procedimiento de extrusión de masa fundida en caliente (véase, por ejemplo, Ghebre-Sellassie, I. y C. Martin, Pharmaceutical Extrusion Technology, Marcel Dekker, 2003).

- 65 En un modo de realización de la presente invención, la composición comprende además un potenciador de flujo. En un modo de realización particular, el potenciador de flujo es sílice coloidal (también designada en el presente documento como dióxido de silicio coloidal). El potenciador de flujo puede estar presente, por ejemplo, en la composición en una cantidad de hasta aproximadamente un 5 % en peso de la composición, o hasta

aproximadamente un 3 % en peso de la composición. Los solicitantes han descubierto que las composiciones que comprenden dióxido de silicio coloidal presentan estabilidad mejorada y ABC y $C_{m\acute{a}x}$ mejoradas en comparación con la composición que no contenía dióxido de silicio coloidal (véase el ejemplo 6).

5 Las formulaciones para extrusión de masa fundida presentan las ventajas de buena biodisponibilidad y estabilidad en estado sólido. Además, existen ventajas de fabricación al usar formulaciones para extrusión de masa fundida. Es deseable desarrollar formulaciones para extrusión de masa fundida que tengan además las ventajas de una dosis menor para lograr un efecto terapéutico suficiente, densidad aparente baja, área de superficie alta, carga de fármaco potenciada con menor carga de polímero, buena solubilidad y propiedades fisicoquímicas excelentes.

10 Para el cumplimiento por parte del paciente, es deseable el desarrollo de una forma de dosificación de mayor concentración tal como un comprimido. Las formulaciones de dispersión sólida conocidas en la técnica requieren un uso alto de polímero lo que puede conferir efectos aglutinantes indeseables sobre los comprimidos, ralentizando así la disgregación del comprimido. Aunque se pueden añadir disgregantes, la adición de excipientes adicionales puede tener un efecto negativo sobre la compactación del comprimido. Es ventajoso desarrollar otros comprimidos de formulación de dispersión sólida con disgregación rápida y buena compactación del comprimido.

15 Los solicitantes han descubierto que, en modos de realización que comprenden el compuesto I como fármaco, la adición de un tensioactivo como componente de determinada dispersión sólida permite la disolución mejorada del compuesto I de una dispersión sólida. En consecuencia, un modo de realización de la presente invención es una composición que comprende una dispersión sólida que comprende el compuesto I, un polímero que es PVP o copovidona, y un tensioactivo. En un modo de realización de la presente invención, el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en laurilsulfato de sodio (SLS), monoestearato de glicerol, dioctilsuccinato de sodio (DOSS), y mezclas de los mismos. En un modo de realización, el tensioactivo es SLS. En otro modo de realización, el tensioactivo es monoestearato de glicerol. Aún en otro modo de realización, el tensioactivo es DOSS. En determinados modos de realización, el tensioactivo está presente en una cantidad de hasta aproximadamente un 10 % en peso de la dispersión sólida, o hasta aproximadamente un 5 % en peso de la dispersión sólida, o de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 2 % en peso de la dispersión sólida. En un modo de realización particular, la composición comprende una dispersión sólida que comprende el compuesto I, copovidona y DOSS. En un modo de realización más particular, DOSS está presente en una cantidad de desde aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 2 % en peso de la dispersión sólida.

20 Los solicitantes han descubierto que, en los modos de realización de la presente invención en los que el fármaco es el compuesto II y el polímero es copovidona, la adición de hidroxipropilmetilcelulosa - acetato succinato (HPMC-AS) en la dispersión sólida permite propiedades disgregantes mejoradas para la forma de dosificación resultante. Se puede usar HPMC-AS de diversas calidades, incluyendo HPMC-AS, LF; HPMC-AS, M; HPMC-AS, HF; y HPMC-AS, HG. Un modo de realización de la presente invención es una composición que comprende una dispersión sólida que comprende el compuesto II, copovidona y HPMC-AS. En otro modo de realización, la dispersión sólida comprende el compuesto II, copovidona y HPMC-AS, LF. En otro modo de realización, la dispersión sólida comprende el compuesto II, copovidona y HPMC-AS, HF. Aún en otro modo de realización, la dispersión sólida comprende el compuesto II, copovidona y HPMC-AS, HG. En dichos modos de realización, los solicitantes han descubierto que la proporción de la copovidona con respecto a HPMC-AS usada en la dispersión sólida es de importancia fundamental. En un modo de realización, la proporción es de aproximadamente 15:85 a aproximadamente 50:50. En otro modo de realización particular, la proporción es de aproximadamente 35:65. En otro modo de realización particular, la proporción es de aproximadamente 20:80.

25 En un modo de realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida que comprende un fármaco, un polímero que es polivinilpirrolidona (PVP) o copovidona, y, opcionalmente, un tensioactivo y/o HPMC-AS.

30 Además de lo anterior, la presente invención contempla el uso de componentes adicionales en la presente composición. Se pueden usar plastificantes, por ejemplo, PEG-400 y poloxámero (que sirve además como tensioactivo). Además, se pueden usar disgregantes, por ejemplo, glicolato sódico de almidón, Polypasdone XL, y croscarmelosa de sodio. Se pueden usar otros lubricantes tales como estearato de magnesio.

35 Por tanto, la presente invención también se refiere a las composiciones divulgadas en el presente documento para su uso como medicamentos, en particular como medicamentos para el tratamiento de cáncer, más específicamente melanoma.

60

Ejemplos

Ejemplo 1

65 Este ejemplo describe una formulación de la presente invención que comprende el compuesto I. El contenido de la formulación fue el siguiente.

	<u>% en peso</u>
Compuesto I	21,5
PVP (povidona K-90)	51,6
PEG-400	12,9
Poloxámero	10
Glicolato sódico de almidón	3
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	1

5 Se preparó la formulación usando el procedimiento HME (Ghebre-Sellassie, I. y C. Martin, Pharmaceutical Extrusion Technology, Marcel Dekker, 2003). Se mezclaron el compuesto I, PVP y PEG 400 y se extruyó la mezcla a 160 °C. Se molieron los extrudidos resultantes a mano. Se añadieron poloxámero, glicolato sódico de almidón y dióxido de silicio coloidal externamente al extrudido molido y se mezclaron conjuntamente hasta lograr una mezcla homogénea.

Se cargó la mezcla en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 2

10 Para su comparación, se preparó una formulación que contenía el compuesto I en forma cristalina estable.

Formulación cristalina estable

	<u>% en peso</u>
Compuesto I	54,5
ProSolv [®] (JRS Pharma)	33
Poloxámero	10
Glicolato sódico de almidón	1
Estearato de magnesio	1
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	0,5

15 Se preparó esta formulación por un procedimiento de mezcla en seco (Lachman *et al.*, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lea & Febiger, 1986). Se mezclaron todos los componentes durante un tiempo adecuado y se cargó la mezcla en seco resultante en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 3

20 También para su comparación, se preparó además una formulación que contenía el compuesto I en forma cristalina estable disuelto en un vehículo de base lipídica (la formulación lipídica).

Formulación lipídica

	<u>% en peso</u>
Compuesto I	10
Labrosol [®] (Gattefosse)	46,8
Gelucire [®] (Gattefosse)	21,6
Vitamina E Tocoferol glicol succinato (Vitamina E – TPGS)	21,6

25 Se preparó esta formulación dispersando el compuesto I con Labrosol[®] (Gattefosse), Gelucire[®] (Gattefosse) y vitamina E-TPGS en un mortero con una mano de mortero. A continuación, se cargó la suspensión lipídica resultante en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 4

30 Se realizó un estudio FC de dosis por vía oral individual usando las formulaciones de los ejemplos 2 y 3 y la formulación de dispersión sólida del ejemplo 1 en perros Beagle hembra usando un diseño cruzado. Se dosificaron
35 todas las formulaciones a un nivel de dosis de 50 mg/kg.

Los solicitantes han descubierto que, cuando se administró el compuesto I como dispersión sólida (formulación del ejemplo 1), presentó una biodisponibilidad significativamente mayor en comparación con cuando se administró el compuesto I en cualquiera de las formulaciones de los ejemplos 2 o 3 en los que el compuesto I estaba en forma

cristalina.

Tabla 1: Comparación de datos FC de los perros – Dispersión sólida frente a cristalina

Formulación	Forma del compuesto I	ABC/dosis (ng.h/ml)	C _{máx} /dosis (ng/ml)
Ejemplo 2 Formulación	Cristalina	8-10	0,6-1
Ejemplo 3 Formulación	Cristalina	20-24	4,5-5,2
Ejemplo 1 Formulación	Amorfa	535-560	90-115
Ejemplo 5			

Se analizó la miscibilidad del compuesto I en diversos polímeros a temperatura constante.

Se mezclaron el compuesto I y el polímero para producir una mezcla que era de un 10 % en peso de compuesto I y un 90 % en peso de polímero. Se extruyó la mezcla homogénea usando una extrusora de sobremesa Haake® MiniLab. La tasa de alimentación fue constante de entre 1-2 g/min y se fijó la velocidad del husillo a 100 rpm. Se extrudieron las mezclas a dos temperaturas diferentes: 160 y 200 °C respectivamente. Se clasificaron los extrudidos como miscible, parcialmente inmisible, inmisible según los patrones de PXRD y observaciones visuales.

Los solicitantes han descubierto que el compuesto I tiene mayor solubilidad/miscibilidad en copovidona en comparación con otros polímeros cuando se extrude por fundido a 160 °C (tabla 2).

Tabla 2: Estudios de miscibilidad para el compuesto I

Polímero con un 10 % de compuesto I	Miscibilidad a 160 °C	Miscibilidad a 200 °C
Povidona K 30	Parcialmente inmisible	Miscible
Copovidona	Miscible	Miscible
Povidona K 90	Parcialmente inmisible	Miscible
Poli(ftalato-acetato de vinilo)	Parcialmente inmisible	Degradación polimérica
Eudragit E 100	Inmisible	Inmisible
Hipromelosa parcialmente	Inmisible	Parcialmente inmisible
Hipromelosa-AS parcialmente	Inmisible	Degradación polimérica
Poloxámero	Inmisible	Degradación polimérica

Ejemplo 6

Se produjeron dos formulaciones, una sin y una con dióxido de silicio coloidal (ejemplos 6a y 6b, respectivamente) como sigue.

	6a % en peso	6b % en peso
Compuesto I	25	24
Povidona	60	59
Monoestearato de glicerilo	15	15
Aerosil® 200 (dióxido de silicio coloidal)	0	2

Se procesaron las formulaciones usando una extrusora a escala de laboratorio Leistritz® Micro 18 a una tasa de alimentación constante de 10-15 g/min, velocidad del husillo de 150 rpm y temperatura de procesado en el intervalo de 160-185 °C. Tras la extrusión, se molieron los extrudidos hasta un polvo fino y se cargó en la cápsula de gelatina dura con el propósito de prueba y evaluación. Ambas formulaciones mostraron la temperatura de transición vítrea en el intervalo de 110-120 °C y patrón de PXRD amorfo. Ambas formulaciones proporcionaron perfiles de liberación *in vitro* similares.

Se descubrió que la formulación que contenía dióxido de silicio coloidal era estable durante hasta 4 horas en condiciones normales y además tenía ABC y C_{máx} mejoradas en comparación con la formulación que no contenía dióxido de silicio coloidal (véase la tabla 3).

Tabla 3: ABC y C_{máx} para las formulaciones 6a y b

	6a	6b
% carga motora	95-100	95-100
C _{máx} /dosis (ng/ml/mg/kg)	135-200	342-370
ABC/dosis (ng*hora/ml/mg/kg)	700-2000	1500-3600

Ejemplo 7

- 5 La siguiente evaluación mostró que la adición de monoestearato de glicerilo mejoró la procesabilidad de la formulación (tabla 5).

Tabla 5: Formulaciones de dispersión sólida con o sin monoestearato de glicerilo

Ejemplo	7a	7b	7c
	% (p/p)		
Compuesto I	10	10	10
Povidona			85
Copovidona	85	90	
Monoestearato de glicerilo	5		5
Procesabilidad (% carga motora)	50-70	90-95	40-50

10 Ejemplo 8

Los solicitantes han descubierto que la elección del tensioactivo y del polímero también tiene un efecto significativo sobre ABC y C_{máx}. La formulación de dispersión sólida a continuación que contenía copovidona y laurilsulfato de sodio proporcionó ABC y C_{máx} mayores en comparación con la formulación de dispersión sólida que contenía povidona y monoestearato de glicerol (véase la tabla 6).

15

Tabla 6: ABC y C_{máx} para las formulaciones 8a b y c (ingredientes en %(p/p))

Ejemplo	8a	8b	8c
Compuesto I	25	20	20
Povidona	58		
Copovidona		74	78
Monoestearato de glicerilo	15	5	
Laurilsulfato de sodio			1
Silicio coloidal (Aerosil 200)	2	1	1
Total (%p/p)	100	100	100
C _{máx} /dosis (ng/ml/mg/kg)	342-370	500-850	600-1050
ABC/dosis (ng*hora/ml/mg/kg)	1500-3600	2780-4780	3540-7560

Ejemplos 9-11

- 20 En comparación con solubilizantes tales como SLS que también proporcionaron mayor biodisponibilidad a partir de los extrudidos de masa fundida, los comprimidos que contenían DOSS proporcionaron una liberación mejor *in vitro*, lo que sugiere que DOSS funciona sorprendentemente como modificador de la liberación.

Tabla 7: Formulaciones 9, 10 y 11 (ingredientes en mg/comprimido) y disolución

Ejemplos	9	10	11
Compuesto I	200	200	200
Copovidona	584	584	576
Dióxido de silicio coloidal	8	8	8
Laurilsulfato de sodio	8		
Diocilsuccinato de sodio (DOSS)		8	16

Peso del comprimido	800	800	800
Temperatura de extrusión (°C)	160-185	160-185	160-185
Tasa de alimentación (g/min)	10-20	10-20	10-20
Velocidad del husillo (rpm)	150-200	150-200	150-200
Patrón de PXR	Amorfo	Amorfo	Amorfo
Disolución (D60 min)	~10 %	~50 %	~50 %
Disolución (D 180)	~20 %	100 %	100 %
Compresión – dureza (25 kN)	~120 N	~145 N	~140 N

Ejemplos 12 a 18

5 El procedimiento de adición de solubilizantes en la formulación de dispersión sólida tiene un efecto significativo sobre la tasa de disolución y la recuperación de fármaco. La adición intragranular de docusato de sodio al 85 % (dioctilsulfosuccinato de sodio que contiene un 15 % de benzoato de sodio) proporcionó mayor tasa de disolución y recuperación.

Tabla 8

10 **Ingrediente [%p/p]**

Ejemplos	<i>Excipientes intragranulares</i>						
	12	13	14	15	16	17	18
Compuesto I	20	25	15	27	20	20	20
Copovidona	76,5	71,9	81,9	70	75,4	75	75,5
Docusato de sodio al 85 %	0,1	0,4	0,1	0,4	1	2	0,5
Dióxido de silicio coloidal	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3	0,3
	<i>Excipientes extragranulares</i>						
Dióxido de silicio coloidal	0,1	0,1	0,2	0,1	0,2	0,1	0,2
Behenato de glicerilo	0,8	0,5	0,2	0,5	0,8	0,2	0,5
Opadry II	2,4	2	2,5	1,9	2,4	2,4	3

Ejemplo 19

15 Este ejemplo describe una formulación de la presente invención que comprende el compuesto I.

	[mg/comprimido]
Excipientes intragranulares	
Compuesto I	240,0
Copovidona ¹	940,0
Docusato de sodio al 85 % ^{1,2}	10,0
Dióxido de silicio coloidal ¹	10,0
Excipientes extragranulares	
Dióxido de silicio coloidal	2,0
Behenato de glicerilo	8,0
Peso en grano	1210,0
Composición de recubrimiento	
Opadry II Pink ³	30,0
Peso de comprimido total	1240,0

1. Estos cuatro ingredientes fueron los componentes de la mezcla en polvo que se procesó (extrudió) a través de la extrusora Leistritz.

2. El dioctilsulfosuccinato de sodio contenía un 15 % de benzoato de sodio.

3. Sistema de recubrimiento completo

Se mezclaron el compuesto I, copovidona, docusato de sodio al 85 % y dióxido de silicio coloidal y se extrudieron usando una extrusora a escala de laboratorio Leistritz Micro 18. La tasa de alimentación fue constante de entre 10-15 g/min y se fijó la velocidad del husillo a 150 rpm. Se fijó la temperatura de procesado entre 160-185 °C. Se molieron los extrudidos y se añadieron componentes externos (dióxido de silicio coloidal y behenato de glicerol) y se mezclaron durante 15 min usando una mezcladora de polvo adecuada. Se comprimió la mezcla en comprimido con una dureza en el intervalo de dureza de 110 a 180 N. Se recubrieron los comprimidos con el sistema de recubrimiento completo Opadry II pink.

Ejemplo 20

Este ejemplo describe una formulación de la presente invención que comprende el compuesto II. El contenido de la formulación fue el siguiente.

	<u>% en peso</u>
Compuesto II	15,1
Copovidona (Kollidon 64)	20,8
HPMC-AS, LF	38,8
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	1,8
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	15,0
Polyplasdone XL	5,0
Croscarmelosa de sodio (AcDiSol)	3,0
Estearato de magnesio	0,5

Se preparó la formulación usando el procedimiento HME (Ghebre-Sellassie, I. y C. Martin, Pharmaceutical Extrusion Technology, Marcel Dekker, 2003). Se mezclaron el compuesto II, copovidona y HPMC-AS y se extrudió la mezcla a 160 °C. Se molieron los extrudidos resultantes a mano. Se añadieron dióxido de sodio coloidal, celulosa microcristalina, Polyplasdone XL, croscarmelosa de sodio y estearato de magnesio externamente al extrudido molido y se mezclaron conjuntamente hasta lograr una mezcla homogénea.

Ejemplos 21 a 32a

Las siguientes son composiciones adicionales que comprenden el compuesto II en las que el compuesto II está contenido en forma amorfa. Las cantidades se expresan en % en peso de la composición.

Tabla 9

Ejemplo	Compuesto II	Copovidona	HPMC-AS	Proporción copovidona/HPM C-AS	Componentes adicionales
21	25	74	ninguno	100/0	SLS al 1 %
22	25	55,5	18,5	75/25	SLS al 1 %
23	20	40	40	50/50	sin SLS
24	20	39,5	39,5	50/50	SLS al 1 %
25	20	39,9	39,9	50/50	SLS al 0,2%
26	20	70	ninguno	100/0	Cremophor al 10 %
27	20	79	ninguno	100/0	DOSS al 1 %
28	20	37	37	50/50	Cremophor al 5 %, DOSS al 1 %
29	20	39	39	50/50	DOSS al 1 %

30	20	31	47	40/60	DOSS al 1 %, sílice al 1 %
31	20	37	37	50/50	Span al 5 %, sílice al 1 %
32a	10	ninguna	87	0/100	DOSS al 2%, sílice al 1 %

Ejemplos 32b a 47

Las siguientes son composiciones adicionales que comprenden el compuesto II en las que el compuesto II está contenido en forma amorfa. Las cantidades se expresan en % en peso de la composición. Con la excepción del ejemplo 43, se cargó cada composición en comprimidos que eran de un 75,5 % en peso de comprimido de la composición. Los comprimidos formados usando la composición de los ejemplos 36 y 41 no mostraron disgregación. Los comprimidos formados usando las composiciones del ejemplo 32b a 35, 37 a 40, 42, y 44 a 47 mostraron disgregación. Para el ejemplo 43, los comprimidos que contenían la composición en de un 60 % a un 75 % en peso no mostraron disgregación.

Tabla 10

Ejemplo	% fármaco	% copovidona	% HPMC-AS	Proporción copovidona /HPMC-AS
32b	20	31,6	47,4	40/60
33	20	23,7	55,3	30/70
34	20	27,6	51,4	35/65
35	20	31,6	47,4	40/60
36	20	51,4	27,6	65/35
37	15	29,4	54,6	35/65
38	20	27,6	51,4	35/65
39	25	29,6	44,4	40/60
40	25	37	37	50/50
41	40	59	ninguno	100/0
42	30	34,5	34,5	50/50
43	40	59	ninguno	100/0
44	20	39,5	39,5	50/50
45	25	37	37	50/50
46	25	29,6	44,4	40/60
47	30	34,5	34,5	50/50

Ejemplo 48

Este ejemplo describe formulaciones de la presente invención utilizando diferentes calidades de HPMCAS y proporciones poliméricas preparadas por extrusión de masa fundida en caliente. Las composiciones de las formulaciones se presentan en la tabla 11. Se preparó la formulación 48A mezclando en tambor el fármaco y dióxido de silicio coloidal, seguido de desaglomeración usando un molino impulsor rotatorio con un tamiz de 0,055" y mezclado final con excipientes poliméricos. Se realizó la extrusión de masa fundida usando una coextrusora rotatoria de doble husillo Leistritz 18-mm en una configuración de 20:1 con troquel de 3 mm a una temperatura de procesamiento de 175 °C. Se fabricaron las formulaciones 48B y 48C mezclando en tambor el fármaco y excipientes poliméricos antes de la extrusión de masa fundida. Se realizó la extrusión de masa fundida usando una extrusora de doble husillo cónica Haake Minilab mantenida a una temperatura de 175 °C.

Tabla 11 – Formulaciones extrudidas por fundido del compuesto II expresadas en porcentaje de la cantidad de extrudido total

Material	Formulación 48A	Formulación 48B	Formulación 48C
Compuesto II	20,00	20,0	20,0
Copovidona	27,65	16,0	16,0
HPMCAS-LF	51,35	--	--
HPMCAS-MF	--	64,0	--
HPMCAS-HF	--	--	64,0
Dióxido de silicio coloidal	1,00	--	--

- 5 Después de la extrusión, se molieron todas las dispersiones, se tamizaron hasta un polvo fino que tenía un tamaño aproximadamente menor de 250 micrómetros y se sometieron a prueba para determinar su rendimiento en disolución en condiciones sin exceso de medio de disolución aplicando una prueba de disolución de 2 fases. Se monitorizaron los perfiles de disolución para cada formulación, sometida a prueba como polvo que contenía 250 mg de equivalente de compuesto II, usando una sonda de fibra óptica y montaje de disolución de 6 recipientes USP Apparatus II implementando una metodología de cambio de pH. El medio de la primera fase fue líquido gástrico simulado de pH 2 sin enzima a un volumen total de aproximadamente 500 ml. El medio de la segunda fase fue un medio FaSSIF biorrelevante a pH 6,5, obtenido añadiendo concentrado al volumen ácido de la primera fase hasta lograr un volumen total de aproximadamente 1000 ml. Los perfiles para cada formulación, presentados en la figura 1, muestran niveles mayores de fármaco en solución que las solubilidades cristalinas del compuesto II.
- 10
- 15 También se administraron las dispersiones sólidas extrudidas por fundido de la formulación A y formulación C a perros Beagle (n = 6) como una suspensión sólida oral total de 75 mg/ml en un vehículo de hidroxipropilcelulosa al 2,0 % pH 4,0 a una dosis de 75 mg de API/kg. Las medidas farmacocinéticas del compuesto II se presentan en la tabla 12.
- 20 Tabla 12 – Medidas farmacocinéticas del compuesto II a 75 mg/kg en perros Beagle.

Datos presentados como Valor media \pm desviación estándar

Parámetro	Formulación 48A	Formulación 48C
ABC ₀₋₂₄	244.000 \pm 165.000	352.000 \pm 258.000
C _{máx}	24.000 \pm 9.100	39.200 \pm 14.900

Ejemplo 49

- 25 Este ejemplo describe formulaciones de la presente invención utilizando proporciones de copovidona:HPMCAS-HF diferentes para incrementar la cantidad de compuesto II contenido dentro de la dispersión en un estado sustancialmente amorfo cuando se prepara por extrusión de masa fundida en caliente a 175 °C. Se presentan las composiciones en la tabla 13 junto con atributos de producto y procedimiento fundamentales. Se fabricaron las formulaciones 49A, 49B, 49C y 49D mezclando en tambor el fármaco y excipientes poliméricos antes de la extrusión de masa fundida. Se realizó la extrusión de masa fundida usando una extrusora de doble husillo cónica Haake Minilab mantenida a una temperatura de 175 °C y una velocidad del husillo de 360 rpm. Se usó el aspecto de un vidrio ámbar transparente en la salida del troquel para identificar los materiales amorfos que se confirmaron por pruebas de difracción de rayos X realizadas a muestras de polvo molido de dispersión sólida. Los patrones de difracción representativos para la formulación 49A y formulación 49C se muestran en la figura 2.
- 30
- 35

Tabla 13 – Formulación extrudida por fundido en caliente de compuesto II, atributos de procedimiento y producto

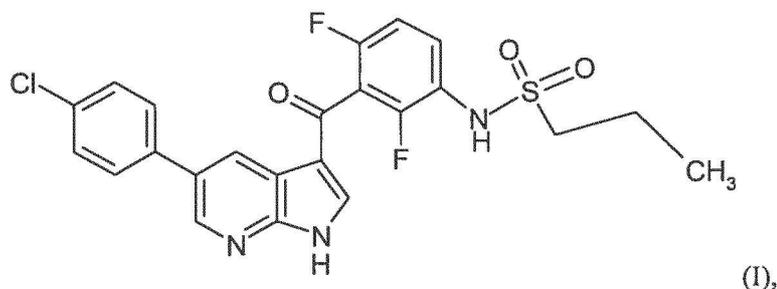
Parámetro	Formulación 49A	Formulación 49B	Formulación 49C	Formulación 49D
FORMULACIÓN				
Compuesto II	20,00	25,0	30,0	35,0
Copovidona	16,00	15,0	35,0	32,5
HPMCAS-HF	64,00	60,0	35,0	32,5
FABRICACIÓN				

ES 2 627 531 T3

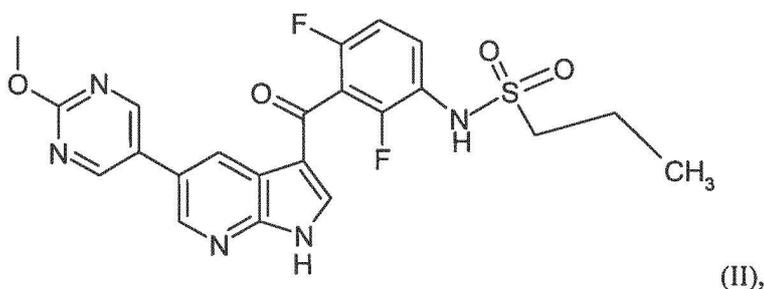
Temp. [°C]	175	175	175	175
Aspecto	Vidrio transparente	Opaco No sometido a prueba	Vidrio transparente	Opaco No sometido a prueba
XRD	Amorfo		Amorfo	

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida que comprende un polímero que es polivinilpirrolidona (PVP) o copovidona, un compuesto de acuerdo con la fórmula (I),



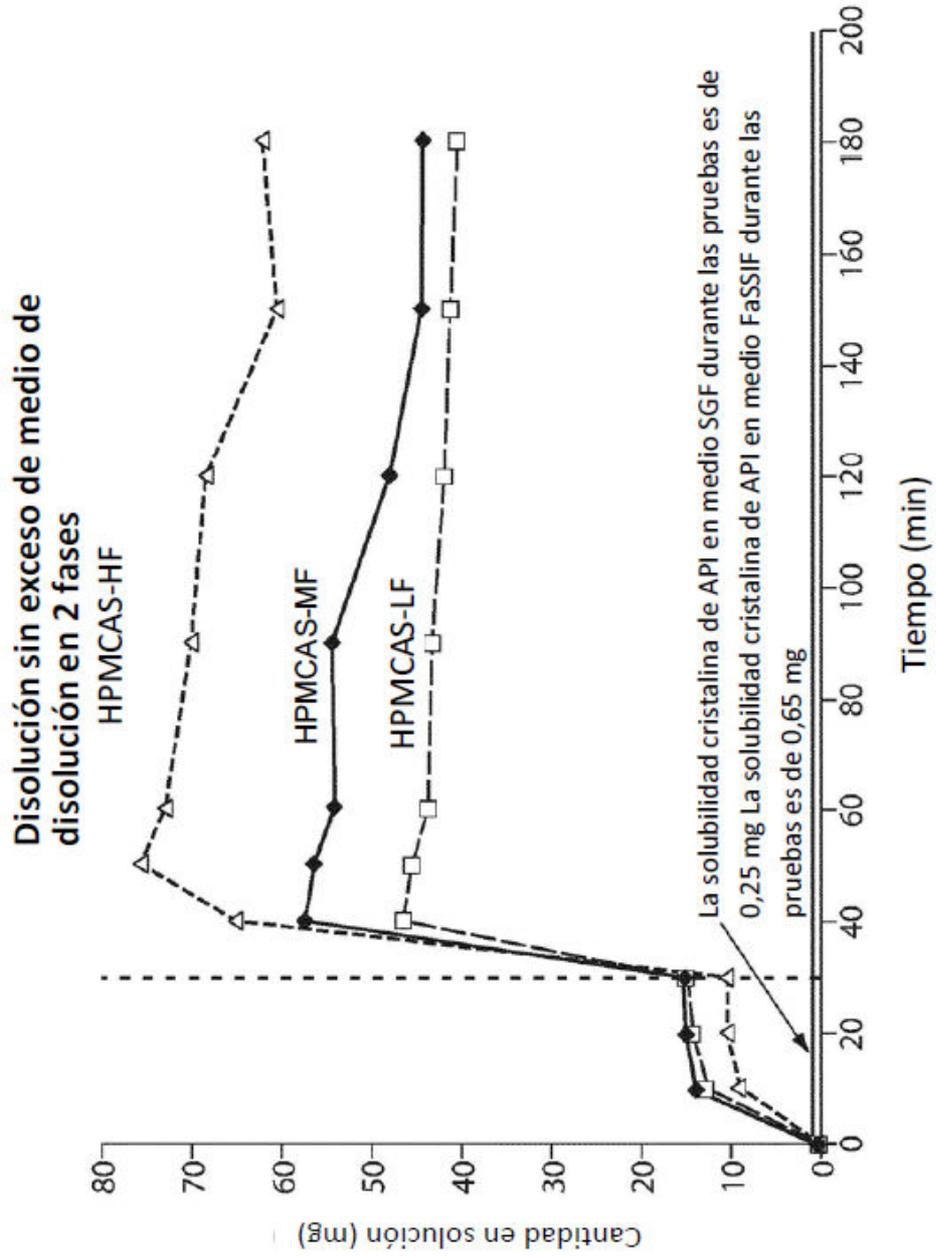
- 10 o un compuesto de acuerdo con la fórmula (II),



- 15 y, opcionalmente, un tensioactivo y/o hidroxipropilmetilcelulosa-acetato succinato.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho compuesto se dispersa molecularmente en dicho polímero.
- 20 3. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que dicha dispersión sólida es un complejo molecular sólido de dicho compuesto y dicho polímero.
4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la que dicho compuesto se inmoviliza dentro de una matriz formada por dicho polímero.
- 25 5. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicho polímero es copovidona.
6. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicho compuesto está presente en una cantidad de desde aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 50 % en peso de la dispersión sólida.
- 30 7. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicho polímero está presente en una cantidad de desde aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 98,8 % en peso de la dispersión sólida.
- 35 8. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que dicha dispersión sólida se prepara usando un procedimiento de extrusión de masa fundida en caliente.
- 40 9. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además un potenciador de flujo.
10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9, en la que dicho potenciador de flujo es silicona coloidal.
11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en la que dicho potenciador de flujo está presente en

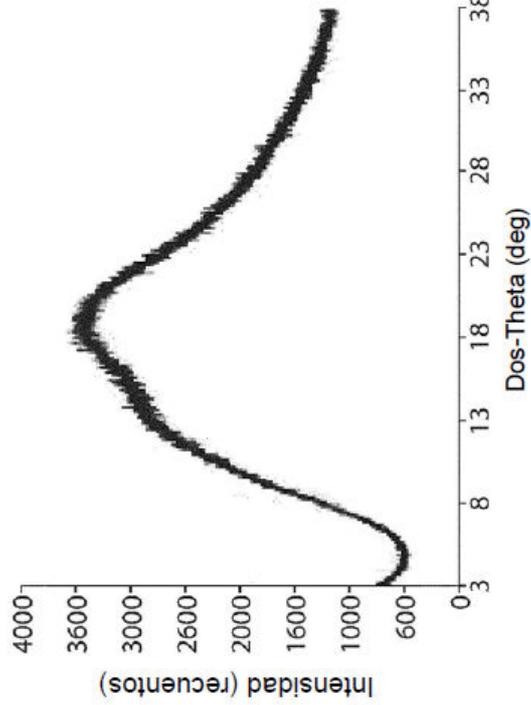
una cantidad de hasta aproximadamente un 5 % en peso de la composición.

- 5 12. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que dicho polímero es copovidona y dicha dispersión sólida comprende un tensioactivo.
13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 12, en la que dicho tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en laurilsulfato de sodio (SLS), monoestearato de glicerol, dioctilsuccinato de sodio (DOSS), y mezclas de los mismos.
- 10 14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en la que dicho tensioactivo es dioctilsuccinato de sodio.
- 15 15. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en la que dicho tensioactivo está presente en una cantidad de hasta aproximadamente un 10 % en peso de dicha dispersión sólida.
- 16 16. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que dicho compuesto es un compuesto de fórmula (I).
- 20 17. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que dicho compuesto es un compuesto de fórmula (II).
- 25 18. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que dicho compuesto es un compuesto de fórmula (II) y dicho polímero es copovidona y dicha dispersión sólida comprende hidroxipropilmetilcelulosa - acetato succinato.
19. Una composición de acuerdo con la reivindicación 18, en la que dicha copovidona y dicho hidroxipropilmetilcelulosa - acetato succinato están presentes en la dispersión sólida en una proporción de desde aproximadamente 15:85 a aproximadamente 40:60, respectivamente.
- 30 20. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para su uso como medicamento.
21. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para su uso como medicamento para el tratamiento de cáncer, en particular melanoma.



Patrones de difracción de rayos X de dispersiones sólidas extrudidas por fundido que contienen el compuesto II

Formulación 49A



Formulación 49C

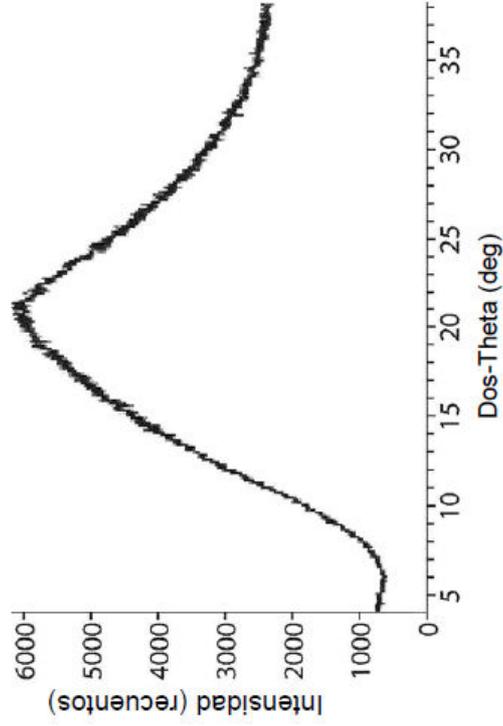


Fig. 2