

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 868**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01)
A61K 47/40	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)
A61K 9/46	(2006.01)
A61K 47/02	(2006.01)
A61K 47/12	(2006.01)
A61K 47/14	(2007.01)
A61K 47/26	(2006.01)
A61K 47/38	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2013 PCT/US2013/062577**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.04.2014 WO14055397**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2013 E 13776660 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 2903593**

54 Título: **Comprimido que contiene material compuesto con ciclodextrina**

30 Prioridad:

01.10.2012 JP 2012219334

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

30.04.2018

73 Titular/es:

**AMBIT BIOSCIENCES CORPORATION (100.0%)
11080 Roselle Street
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**OBA, SHINSUKE;
TOYOTA, HIROYASU;
IKEUCHI, SATOMI;
HARA, TAKUMI;
MURAYAMA, EMIKO y
MOTONAGA, KEI**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 665 868 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

Comprimido que contiene material compuesto con ciclodextrina

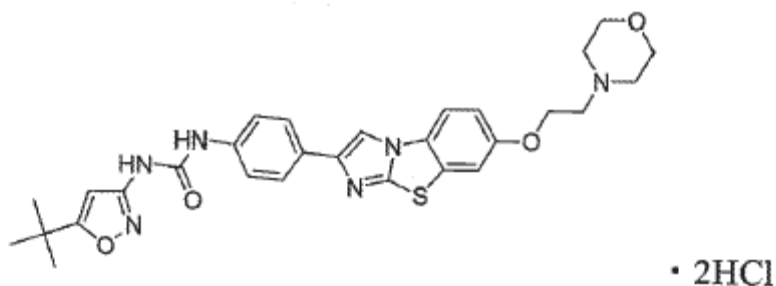
Campo de la invención

5 Se proporciona en este documento una composición de comprimido que comprende N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (de aquí en adelante algunas veces referida como "AC220") o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La composición de comprimido tiene una dispersabilidad y disolución rápidas y una gran biodisponibilidad. El comprimido puede usarse como un medicamento para tratar la leucemia mieloide aguda (AML). Más particularmente, se proporciona en este documento un comprimido que comprende un material compuesto de AC220 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma e hidroxipropil-β-ciclodextrina (en lo sucesivo algunas veces referida como "HPBCD").

Antecedentes de la técnica

15 Se ha informado de que N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea (AC220) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es eficaz para tratar enfermedades proliferativas en las que está implicada la tirosinaquinasa-3 similar a FMS (FLT3), tal como la leucemia en una forma de realización, y tal como AML en otra forma de realización. Véanse los documentos de patente internacional números WO 2010/132787, WO 2007/109120 y WO 2009/038757.

El dihidrocloruro de AC220 (2HCl) se está desarrollando actualmente para el tratamiento de la AML. Este compuesto tiene un peso molecular de 663,6 y la siguiente fórmula:



20 El documento de patente internacional WO 2010/132787 describe un polvo secado por pulverización o un polvo liofilizado de AC220 en combinación con ciclodextrinas (como un vehículo), que se describe como un agente antigelificante. En ciertas formas de realización, el polvo secado por pulverización o polvo liofilizado comprende AC220·2HCl y HPBCD en una relación de 1:5 a 1:20 en peso. Se describe adicionalmente en el documento de patente internacional WO 2010/132787 que, en ciertas formas de realización, el polvo secado por pulverización se disuelve (se reconstituye) antes de su uso y se administra en una forma de dosificación líquida. El documento de patente internacional WO 2010/132787 también divulga una formulación que comprende un polvo secado por pulverización de AC220·2HCl y HPBCD en una proporción de 1:10 en peso, que se disuelve antes del uso y se administra por vía oral en una forma de dosificación líquida (en adelante, esta forma de dosificación líquida es a veces denominada "solución de AC220 (1:10)", véanse los Ejemplos 6 a 8. El documento de patente internacional WO 2010/132787 describe además preparaciones sólidas de AC220 para administración oral, por ejemplo, cápsulas líquidas que usan AC220 y GELUCIRE™ 44/14 (lauroilpolioxilglicéridos), y cápsulas que comprenden AC220 y HPBCD en una relación de 1:2 en peso en combinación con manitol y EXPLOTAB™ (glicolato sódico de almidón).

35 Sin embargo, no hay comprimidos que tengan una biodisponibilidad equivalente a la de la preparación que se disuelve antes del uso que comprende el material secado por pulverización de AC220·2HCl y HPBCD en una proporción 1:10 en peso (administrado en una forma de dosificación líquida: solución de AC220 (1:10)) divulgado en el documento de patente internacional WO 2010/132787 hasta ahora. Se desea el desarrollo de comprimidos que sean excelentes en dispersabilidad, disolución y estabilidad y que puedan alcanzar la biodisponibilidad equivalente a la de la preparación que se disuelve antes del uso descrita en el documento de patente internacional WO 2010/132787.

40 Compendio de la invención

Se proporciona en el presente documento una composición de comprimido que incluye AC220 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como ingrediente activo, y que tiene dispersabilidad, disolución y biodisponibilidad mejoradas equivalentes a la de la preparación que se disuelve antes del uso que comprende el material secado por pulverización de AC220·2HCl y HPBCD en una relación de 1:10 en peso (administrados en una forma de dosificación líquida: solución de AC220 (1:10)) divulgados en el documento de patente internacional WO 2010/132787, y que es muy convenientes de uso.

Para producir un comprimido de AC220 que tenga una biodisponibilidad equivalente a la de la preparación de AC220 que se disuelve antes del uso (administrada en una forma de dosificación líquida: solución de AC220 (1:10)) divulgada en el documento de patente internacional WO 2010/132787, los presentes inventores prepararon comprimidos de AC220 utilizando varios vehículos para la preparación medicinal, pero no pudieron obtener comprimidos que tuvieran suficiente dispersabilidad y disolución.

En estas circunstancias, se examinaron las propiedades de AC220, particularmente, su estado molecular en una solución acuosa, y se observó que AC220 presentaba interacciones intermoleculares fuertes debido a la formación de agregados mediante apilamiento vía π - π y a la formación de redes por puentes de hidrógeno, y que estas interacciones intermoleculares daban como resultado la gelificación de la solución acuosa de AC220 e interferían con la dispersión de la AC220 de los comprimidos. Se observó además que las interacciones intermoleculares eran probablemente suprimidas cuando AC220 formaba un material compuesto con HPBCD en una proporción que variaba de 1:8 a 1:20 en peso.

Por lo tanto, se prepararon comprimidos que suprimieron las interacciones intermoleculares de AC220 usando un material compuesto de AC220 y HPBCD. Sin embargo, inesperadamente, los comprimidos que usaron formulaciones generales que comprendían el material compuesto de AC220 y HPBCD no mostraron suficiente dispersabilidad y disolución.

Los comprimidos que comprendían el material compuesto de AC220 y HPBCD exhibieron las siguientes características:

(1) ciertos excipientes en los disgregantes, lubricantes y similares inhibieron la desintegración y la disolución de los comprimidos que comprendían el material compuesto de AC220 y HPBCD, y la desintegración y la disolución se mejoraron limitando las cantidades de los excipientes, y

(2) dado que el material compuesto de AC220 y HPBCD por si mismos exhibió inesperadamente excelente moldeabilidad y facilidad de desintegración, se podría obtener un comprimido que tuviera excelente moldeabilidad y facilidad de desintegración, y también excelente estabilidad, incluso cuando las cantidades de los excipientes comúnmente utilizados tales como disgregantes y lubricantes se limitaran.

La invención presente está dirigida a un comprimido que comprende, como un ingrediente activo, N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma forma un material compuesto con hidroxipropil- β -ciclodextrina en una relación que varía de 1:8 a 1:20 en peso, en donde el comprimido comprende (1) el material compuesto en una cantidad de aproximadamente 85% en peso o más del peso total del comprimido, (2) un lubricante seleccionado del grupo que consiste de estearato cálcico y estearato magnésico en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 1,5% en peso del peso total del comprimido, o un lubricante seleccionado del grupo que consiste de talco y estearilfumarato de sodio en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 2,5% en peso del peso total del comprimido, (3) un diluyente seleccionado del grupo que consiste de celulosa microcristalina y D-manitol en una cantidad de aproximadamente 3 al 10% en peso del peso total del comprimido, y (4) hidroxipropilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 0 a 4% en peso del peso total del comprimido.

En ciertas formas de realización, el comprimido tiene una tasa de disolución (D30 min) de aproximadamente 85% o más después de 30 minutos desde el comienzo de la prueba de disolución de la Farmacopea de Estados Unidos USP 34-NF 29 (método de paletas, 50 rpm, 0,1 N ácido clorhídrico, 900 ml).

En ciertas formas de realización, el comprimido comprende un disgregante en una cantidad de aproximadamente 10% en peso o menos del peso total de la preparación, y el lubricante en una cantidad de aproximadamente 2,5% en peso o menos del peso total de la preparación.

En ciertas formas de realización, el comprimido comprende la cantidad total de un excipiente seleccionado del grupo que consiste en un agente aglutinante, un agente diluyente, un agente lubricante, un agente deslizante, un agente ajustador de pH, un agente espumante, un agente edulcorante, un aroma, un agente colorante y un estabilizador en aproximadamente de 0 a 50% en peso con respecto al peso total de la preparación.

En ciertas formas de realización, el comprimido comprende un agente espumante que comprende un carbonato y un ácido sólido en una cantidad de aproximadamente 10 a 45% en peso del peso total de la preparación, un diluyente en una cantidad de aproximadamente 0 a 20% en peso del peso total de la preparación, y un lubricante en una cantidad de aproximadamente 0 a 2,5% en peso o menos del peso total de la preparación, un lubricante en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 2,5 % en peso, un diluyente en una cantidad de aproximadamente 0 a 10% en peso del peso total de la preparación, y un aglutinante en una cantidad de aproximadamente 0 a 5% en peso del peso total de la preparación.

En ciertas formas de realización, el comprimido comprende un disgregante en una cantidad de aproximadamente 0 a 3% en peso del peso total de la preparación, un lubricante en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 2,5% en peso

del peso total de la preparación, un diluyente en una cantidad de aproximadamente 0 a 10% en peso del peso total de la preparación, y un aglutinante en una cantidad de aproximadamente 0 a 5% en peso del peso total de la preparación.

5 En ciertas formas de realización, el comprimido comprende (1) estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 1% en peso del peso total de la preparación, (2) un diluyente seleccionado del grupo que consiste en celulosa microcristalina y D-manitol en una cantidad de aproximadamente 4 a 7,5% en peso del peso total de la preparación, y (3) hidroxipropilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 0 a 4% en peso del peso total de la preparación.

10 En ciertas formas de realización, el comprimido es obtenible formando una composición que comprende el material compuesto en un comprimido.

En ciertas formas de realización, el comprimido es un comprimido recubierto.

En ciertas formas de realización, el recubrimiento es un recubrimiento de película.

En ciertas formas de realización, el comprimido comprende un material compuesto de AC220 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma e hidroxipropil- β -ciclodextrina en una relación de 1:10 en peso.

15 En ciertas formas de realización, el material compuesto es un polvo secado por pulverización.

En ciertas formas de realización, el material compuesto es un polvo liofilizado.

En ciertas formas de realización, el comprimido comprende dihidrocloruro de AC220.

20 En la presente memoria descriptiva, el material compuesto de N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil]urea o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma e hidroxipropil- β -ciclodextrina es a veces referido como "material compuesto de AC220 y HPBCD". Además, el material compuesto especificado mediante la relación, por ejemplo, el material compuesto en una relación que varía de 1:8 a 1:20 en peso, se denomina a veces "el material compuesto de AC220 y HPBCD en una relación de 1:8 a 1:20 en peso".

25 En ciertas formas de realización, los comprimidos proporcionados en este documento están libres de las interacciones intermoleculares de AC220, con ellos la preparación se puede disgregar y dispersar rápidamente, y tienen una biodisponibilidad equivalente a la de la preparación que se disuelve antes del uso que comprende el material secado por pulverización de AC220·2HCl y HPBCD en una relación de 1:10 en peso (administrada en una forma de dosificación líquida: solución de AC220 (1:10)) divulgada en el documento de patente internacional WO 2010/132787, y su preparación puede producirse fácilmente y son convenientes de uso.

30 **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 es un gráfico que muestra los desplazamientos químicos de los acoplamientos de los protones de AC220 en función de la concentración de las soluciones acuosas de AC220, tal como se midió en el Ejemplo 1. Los símbolos "a" a "q" indican cada protón correspondiente en la fórmula de la estructura en el gráfico. El eje vertical muestra los desplazamientos químicos de los acoplamientos de los protones (ppm), y el eje horizontal indica la concentración de AC220 (mM).

La figura 2 es un gráfico que muestra los resultados de una prueba de biodisponibilidad del comprimido de referencia 2e en el ejemplo de referencia 2, y el comprimido del ejemplo 5A en el ejemplo 5 en perros, junto con los resultados de la preparación que se disuelve antes del uso que comprende el material secado por pulverización de AC220·2HCl y HPBCD en una proporción de 1:10 en peso (administrado en una forma de dosificación líquida: solución AC220 (1:10)) divulgada en el documento de patente internacional WO 2010/132787.

Descripción de formas de realización

En lo sucesivo, se explicarán diversas formas de realización de los comprimidos proporcionados en este documento.

45 La AC220 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que se describe en este documento tiene el nombre químico: N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-N'-(4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil]urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que se describe en los documentos de patente internacional WO2007/109120 y WO2009/038757. El fármaco puede ser uno de varias sales, hidratos, solvatos y formas cristalinas de AC220 descritos en estas publicaciones. El fármaco es una sal de hidrocloreuro de AC220 en una realización, y AC220·2HCl en otra realización.

50 La cantidad de AC220 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma no está limitada, siempre que sea una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz, por ejemplo, de aproximadamente 12 mg a aproximadamente 450 mg por día en una forma de realización, de aproximadamente 12 mg a aproximadamente 145 mg en otra forma de realización, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 135 mg en todavía otra forma de realización más, 30

mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 120 mg y 135 mg en todavía otra forma de realización, 60 mg en otra forma de realización más y 90 mg en otra forma de realización más. La dosis diaria se puede dividir en dosis múltiples administradas varias veces al día, si es necesario. La cantidad mencionada anteriormente es la cantidad de AC220 en una forma de realización, y la cantidad de AC220·2HCl en otra realización.

- 5 Se confirmó que la formación de agregados mediante apilamiento π - π entre anillos aromáticos y la formación de redes mediante enlaces de hidrógeno intermoleculares están implicados, como interacciones intermoleculares, en la formación de la gel de una solución acuosa de AC220, como se muestra en el Ejemplo 1 descrito a continuación.

A este respecto, el documento de patente internacional WO 2010/132787 no describe la interacción intermolecular de AC220, pero describe que se añadió HPBCD a AC220 como un agente antigelificante en una relación (AC220:HPBCD) de 1:10 en peso, y la mezcla se secó por pulverización para preparar una preparación que se disolvió antes del uso, después la preparación se reconstituyó con una solución acuosa para obtener una forma de dosificación líquida en la que se evitó la gelificación (por ejemplo, los párrafos [0073] a [0075] y [0088], y Ejemplos 6 a 8). Se sugiere que la gelificación en la forma de dosificación líquida acuosa se evitó como resultado de la supresión de la interacción intermolecular de AC220 sobre la base del examen de la interacción intermolecular de AC220. Es decir, se cree que el material compuesto de AC220 y HPBCD en una relación de aproximadamente 1:10 en peso suprime eficazmente la interacción intermolecular de AC220.

El material compuesto de AC220 y HPBCD en la presente divulgación se encuentra en una relación de AC220 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y HPBCD en peso que varía de 1:8 a 1:20 en una forma de realización, 1:10 a 1:15 en otra forma de realización y 1:10 en otra forma de realización más. El material compuesto de AC220 y HPBCD es un sólido granulado o en polvo de mezcla de AC220 y HPBCD, que es adecuado para la formación de comprimidos y se prepara mediante métodos convencionales. El material compuesto de AC220 y HPBCD es un polvo secado por pulverización o un polvo liofilizado en una forma de realización, un polvo secado por pulverización en otra forma de realización, y un polvo liofilizado en otra forma de realización más.

En el caso de que la cantidad de HPBCD a AC220 sea menor que la cantidad anterior, existe la posibilidad de que la interacción intermolecular de AC220 en la preparación no se suprima completamente, y la dispersión y la disolución de dicho comprimido se retrasarán o reducirán dependiendo del contenido de agua o pH en el tracto digestivo de un paciente.

i) Material compuesto

En ciertas formas de realización, el material compuesto en los comprimidos proporcionados en este documento se prepara por métodos convencionales. En ciertas formas de realización, AC220 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y HPBCD se disuelven en un disolvente inerte y se agitan para obtener una mezcla. En ciertas formas de realización, la mezcla se liofiliza en seco o se seca por pulverización para preparar el compuesto. En ciertas formas de realización, los métodos incluyen etapas de desintegración y/o regulación del tamaño de partícula. En ciertas formas de realización, 1 parte en peso de AC220·2HCl y de 8 a 20 partes en peso de HPBCD se disuelven en un disolvente inerte tal como agua y la mezcla se seca por pulverización para obtener un material compuesto en polvo.

Los polvos secados por pulverización obtenidos usando 10 partes en peso de HPBCD con 1 parte en peso de AC220·2HCl se describen en los Ejemplos 6 a 8 del documento de patente internacional WO 2010/132787. Estos polvos se describen como composiciones para una preparación que se disuelve antes del uso, que se disuelve en solución acuosa y se administra en una forma de dosificación líquida, y en ciertas formas de realización, se usa como material compuesto en la presente divulgación para la producción de los comprimidos proporcionados en este documento.

En la presente memoria descriptiva, un polvo secado por pulverización de AC220·2HCl y HPBCD en una relación de 1:10 en peso obtenido por un método similar al descrito en los Ejemplos 6 a 8 del documento de patente internacional WO 2010/132787 se denomina a veces "AC220-HPBCD (1:10)" de aquí en adelante.

La cantidad de material compuesto de AC220 y HPBCD en los comprimidos proporcionados en este documento es tal que el comprimido se desintegra rápidamente y se logra una disolución rápida. En una forma de realización, la cantidad de material compuesto con respecto al peso total del comprimido es de 85% en peso o más, y en otra forma de realización más, de 88% en peso o más.

En ciertas formas de realización, los comprimidos son comprimidos recubiertos, y la cantidad de material compuesto con respecto al peso total de los comprimidos no recubiertos es de 85% en peso o más, y en otra forma de realización de 90% en peso o más. En ciertas formas de realización, los comprimidos contienen un agente espumante (comprimidos efervescentes) que comprende un ácido sólido farmacéuticamente aceptable y un compuesto que comprende un carbonato y/o un bicarbonato en una cantidad de aproximadamente 10 a 45% en peso. En ciertas formas de realización, los comprimidos efervescentes contienen el material compuesto en una cantidad de aproximadamente 50% en peso o más, en una forma de realización, 55% en peso o más, y en otra forma de realización, 60% en peso o más.

ii) Excipientes

Se observó que cuando el material compuesto de AC220 y HPBCD se usó para preparar comprimidos mediante métodos convencionales que usan excipientes comúnmente usados en el campo farmacéutico, la liberación y disolución se retrasaron inesperadamente. Por lo tanto, en una forma de realización, en el comprimido proporcionado en este documento los tipos de excipientes y las cantidades de excipientes se seleccionan apropiadamente según diversas condiciones, por ejemplo, el tipo de excipiente (propiedades tales como el peso molecular, solubilidad y viscosidad), los tipos y cantidades de otros excipientes, el tipo y cantidad de material compuesto, y su forma de dosificación y la etapa de formulación (método de granulación y método de formación de comprimidos).

10 a) Disgregantes

Los disgregantes son excipientes para mejorar la desintegración de una preparación, más particularmente, son excipientes que se añaden para desintegrar un comprimido mediante la absorción de agua en el cuerpo después de la administración, y el hinchamiento y, de esta forma facilitando la liberación del ingrediente activo. Sin embargo, como se describe en el Ejemplo de Referencia 3 en esta memoria descriptiva, cuando se añadieron disgregantes de uso general que absorben agua y se hinchan a comprimidos que contenían AC220-HPBCD (1:10), no se confirmó la desintegración debida al hinchamiento de los comprimidos. En ciertas formas de realización, la desintegración y la disolución de los comprimidos se redujo debido a ciertos disgregantes.

En ciertas formas de realización, la cantidad de disgregantes en los comprimidos proporcionados en este documento está limitada a un intervalo en el que la desintegración y la disolución de los comprimidos no se reducen. En ciertas formas de realización, los comprimidos no contienen ningún disgregante que no mejore la desintegración.

La cantidad de disgregante en los comprimidos se selecciona de tal manera que la desintegración y disolución del comprimido no se reduzca. La cantidad de disgregante en el comprimido varía en función de, por ejemplo, los tipos y propiedades de los disgregantes, los tipos y cantidades de otros excipientes, el tipo y cantidad de material compuesto, y su forma de dosificación y la etapa de formulación (método de granulación y método de formación de los comprimidos). En ciertas formas de realización, la cantidad de disgregante en el comprimido es aproximadamente de 10% en peso o menos basado en el peso total del comprimido, en una forma de realización, 5% en peso o menos, y en otra forma de realización, 3% en peso o menos. En una forma de realización, el comprimido proporcionado en este documento no contiene ningún disgregante.

Los disgregantes de la divulgación presente son excipientes que se espera que exhiban un efecto de desintegrar e hinchar los comprimidos mediante la absorción de agua en el tracto digestivo.

Los ejemplos de disgregantes incluyen:

Hidroxiopropilcelulosa poco sustituida (L-HPC) (nombre del producto: LH-11, LH-21, LH-22, LH-31, y similares)

Crospovidona (nombre del producto: Kollidon CL, Poliplasdon XL, Crospovidona y similares)

35 Croscarmelosa sódica (nombre del producto: Kicolate, Ac-Di-Sol, Primellose, y similares)

Glicolato sódico de almidón (nombre del producto: Primojel, GLYCOLYS, EXPLOTAB, y similares)

Alginato de sodio

Carmelosa, carmelosa cálcica y carmelosa sódica

Éster de ácido graso de glicerina

40 Almidón de carboximetilo de sodio de baja sustitución

Almidón parcialmente pregelatinizado (nombre del producto: LYCATAB C, PCS, Graflow, almidón 1500, y similares).

(b) Aglutinantes

Los aglutinantes se clasifican como excipientes que imparten adherencia para mantener la calidad después de la formación de comprimidos. Se encontró que los aglutinantes que tienen un alto peso molecular y los aglutinantes que tienen una alta viscosidad en el momento de la disolución reducen la disolución inicial del comprimido proporcionado en este documento. La cantidad de un aglutinante en los comprimidos proporcionados en este documento varía en función, por ejemplo, del tipo de aglutinantes (propiedades tales como peso molecular, solubilidad y viscosidad), el tipo y la cantidad de otros excipientes, el tipo y la cantidad de material compuesto, y su forma de dosificación y la etapa de formulación (método de granulación y método de formación de comprimidos). Como se describe en este documento, la cantidad de aglutinante puede ser aproximadamente 10% en peso o

menos del peso total de la preparación, aproximadamente 5% en peso o menos, o aproximadamente 3% en peso o menos. El aglutinante puede ser aproximadamente 1% en peso. En una forma de realización el aglutinante es la hidroxipropilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 0 a 4% en peso del peso total del comprimido. En ciertas formas de realización, un aglutinante que tiene un bajo peso molecular y una baja viscosidad, tal como HPC-SSL-SFG, solo inhibe débilmente la liberación y, por lo tanto, la influencia de la adición del aglutinante sobre la disolución es pequeña. Por el contrario, en ciertas formas de realización, un aglutinante que tiene una gran viscosidad tal como HPC-L inhibe fuertemente la liberación, y por lo tanto, es preferible añadir dicho aglutinante en cantidades más pequeñas.

Ejemplos de aglutinantes útiles en los comprimidos proporcionados en este documento incluyen:

- 10 Hidroxipropilcelulosa (nombre del producto: HPC-SSL, HPC-SL, HPC-L, METOLOSE SR, KLUCEL-EF, KLUCEL-LF, KLUCEL-JF, y similares)
- También descritos en este documento están:
- Hipromelosa (nombre del producto: TC-5E, TC-5R, TC-5M, TC-5S, METOLOSE 65SH, METHOCEL F y similares)
- 15 Metilcelulosa (nombre del producto: METOLOSE SM, METHOCEL A, y similares)
- Hidroxietilcelulosa
- Hidroxietilmetilcelulosa
- Almidón hidroxipropílico
- Povidona (nombre del producto: Kollidon, Plasdone y similares)
- 20 Almidón de maíz
- Almidón de patata
- Almidón de arroz
- Gelatina

(c) Lubricantes

- 25 Ejemplos de lubricantes incluyen el estearato de magnesio, estearato de calcio, éster de ácido graso de sacarosa, polietilenglicol, talco, **estearilfumarato de sodio** y ácido esteárico. Los lubricantes son hidrófobos y la cantidad de lubricante en los comprimidos está limitada, dependiendo del grado de hidrofobicidad de cada lubricante. Cuando se usa un lubricante(s) en el comprimido proporcionado en este documento, en ciertas formas de realización, se añade aproximadamente de 0 a 2,5% en peso de lubricante(s) con respecto al peso total del comprimido. En otra forma de
- 30 realización se añade, (1) aproximadamente de 0,5 a 1,5% en peso de un lubricante(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en estearato de magnesio y estearato de calcio con respecto al peso total del comprimido, o (2) aproximadamente de 0,5 a 2,5% en peso de un lubricante(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en estearilfumarato de sodio y talco. En otra forma de realización más, se agrega aproximadamente 1% en peso, con respecto al peso total de la preparación, de estearato de magnesio.

35 (d) Diluyentes

- Los diluyentes son excipientes que se usan para diluir componentes de la formulación tales como ingredientes activos y ajustarlos a cantidades apropiadas para la formulación, y en algunos casos, para impartir estabilidad, moldeabilidad mejorada y similares. Los diluyentes también se conocen como agentes de carga o de relleno. Ejemplos generales de diluyentes incluyen la lactosa, glucosa, sacarosa, maltosa (preferiblemente polvo de caramelo (que contiene 83% o más de maltosa)), trehalosa, azúcares como lactosa y fructosa, alcoholes de azúcar como manitol, xilitol, maltitol, sorbitol y eritritol, y celulosa cristalina. En una forma de realización, el diluyente utilizado en los comprimidos proporcionados en el presente documento es D-manitol tal como manitol granulado (nombre del producto: Parteck M100, M200, Pearlitol 100SD, 200SD, y similares) o **celulosa cristalina** (nombre del producto: Ceolus PH-101, PH-102, PH-301, PH-302, UF-711, UF-702 y similares). En otra forma de realización, el
- 40 diluyente es la celulosa cristalina. En todavía otra realización, los diluyentes son celulosa cristalina (nombre del producto: Ceolus PH-102).
- 45

(e) Otros excipientes

Los comprimidos proporcionados en este documento pueden contener diversos excipientes distintos de los excipientes mencionados anteriormente, que son farmacéuticamente aceptables y se usan como excipientes.

Ejemplos de los otros excipientes incluyen, pero no se limitan a, deslizantes, reguladores del pH, agentes espumantes, edulcorantes, aromatizantes, agentes colorantes, estabilizadores y agentes solubilizantes.

5 La cantidad de estos excipientes en los comprimidos proporcionados en este documento se selecciona de tal manera que la disolución de AC220 del comprimido no se vea negativamente afectada. En una forma de realización, la cantidad total de estos excipientes es aproximadamente de 40% en peso o menos del peso total del comprimido, en una forma de realización, la cantidad es de 30% en peso o menos, en otra forma de realización, la cantidad es de 20% en peso o menos. En ciertas formas de realización, se observó que los excipientes hidrófobos inhibían la penetración de agua en el comprimido. En ciertas formas de realización, la cantidad total de excipientes hidrófobos en los excipientes totales es de aproximadamente 5% en peso o menos del peso total del comprimido. En una forma de realización, la cantidad total de excipientes hidrófobos en los excipientes totales es de aproximadamente 2% en peso o menos, en otra forma de realización, de aproximadamente 1,5% en peso o menos, y en todavía otra forma de realización, de aproximadamente 1% en peso o menos.

10 En ciertas formas de realización, los comprimidos comprenden un deslizante seleccionado de dióxido de silicio, ácido silícico anhídrido ligero, óxido de titanio, ácido esteárico y talco.

15 En ciertas formas de realización, los comprimidos comprenden un ajustador de pH seleccionado de sustancias ácidas, tales como el ácido cítrico, ácido tartárico y ácido málico. Dado que AC220 exhibe una alta solubilidad a pH bajo, se espera que la adición de sustancias ácidas mejore la solubilidad de AC220 en el tracto digestivo inferior desde el intestino delgado.

20 En ciertas formas de realización, los comprimidos comprenden un edulcorante seleccionado de sacarina de sodio, aspartamo, estevia y taumatina.

En ciertas formas de realización, los comprimidos comprenden sabores seleccionados de limón, lima limón, naranja y mentol.

25 En ciertas formas de realización, los comprimidos comprenden un agente colorante seleccionado de pigmentos comestibles tales como el amarillo alimentario N° 5, el rojo alimentario N° 2 y el azul alimentario N° 2, pigmentos alimentarios de lago y el colcótar.

En ciertas formas de realización, los comprimidos comprenden un estabilizante, es decir, una sustancia capaz de estabilizar AC220.

En ciertas formas de realización, los comprimidos comprenden un agente solubilizante seleccionado entre las sustancias ácidas mencionadas anteriormente.

30 En ciertas formas de realización, los comprimidos proporcionados en este documento son comprimidos efervescentes. En ciertas formas de realización, el comprimido efervescente proporcionado en este documento es un comprimido que comprende un agente espumante farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización el comprimido comprende una mezcla efervescente que comprende un ácido sólido y un compuesto que comprende un carbonato y/o un bicarbonato. En una forma de realización, cuando el comprimido se pone en contacto con agua, se produce efervescencia y el comprimido se puede disolver de manera efectiva. Los ejemplos del ácido sólido incluyen ácido cítrico y ácido tartárico. Los ejemplos del compuesto que comprende un carbonato y/o un bicarbonato incluyen carbonato de calcio, carbonato de sodio y bicarbonato de sodio.

35 Los comprimidos proporcionados en este documento contienen una combinación de dos o más excipientes.

40 Los comprimidos proporcionados en este documento no están limitados, siempre que sean una preparación que se define como un medicamento general.

45 En ciertas formas de realización, el comprimido proporcionado en este documento se prepara moldeando por compresión el material compuesto de AC220 y HPBCD (polvo secado por pulverización en una forma de realización, AC220-HPBCD (1:10) en otra forma de realización), junto con uno(s) excipiente(s) si es necesario. Se puede usar cualquier método convencional para obtener un comprimido, por ejemplo, se pueden usar los métodos descritos en las farmacopeas tales como la Farmacopea Japonesa, la Farmacopea de Estados Unidos y la Farmacopea Europea. Los métodos a modo de ejemplo incluyen: (1) un método para comprimir directamente el material compuesto de AC220 y HPBCD (polvo secado por pulverización en una forma de realización, AC220-HPBCD (1:10) en otra forma de realización), junto con los excipientes mencionados anteriormente. y (2) un método para realizar una granulación húmeda del material compuesto de AC220 y HPBCD (junto con los excipientes mencionados anteriormente) usando un líquido de granulación tal como etanol, acetona, o agua para formar gránulos o realizando una granulación seca del material compuesto de AC220 y HPBCD (junto con los excipientes mencionados anteriormente para formar gránulos, y moldeo por compresión de los gránulos resultantes (después de mezclar el otro(s) componente(s) con los gránulos si es necesario).

55 En el moldeo por compresión (formación de comprimidos), la mezcla se forma en comprimidos usando una máquina rotatoria de fabricación de comprimidos para obtener productos comprimidos. Los ejemplos del aparato para formar

comprimidos incluyen: una máquina rotatoria para hacer comprimidos, una máquina para hacer comprimidos con un único punzón y una prensa de aceite.

5 Se puede usar cualquier condición de formación de comprimidos adecuada para el moldeo de comprimidos. En ciertas formas de realización, la presión de formación de los comprimidos se aplica de manera que los comprimidos no se dañen durante el proceso de fabricación. La presión de formación de los comprimidos puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 2 kN a aproximadamente 20 kN en una forma de realización, y de aproximadamente 5 kN a aproximadamente 20 kN en otra forma de realización.

10 Se puede usar cualquier dureza de comprimido adecuada para el moldeo de los comprimidos. La dureza del comprimido puede ser, por ejemplo, de 80 N o más en una forma de realización, y de 90 N a 200 N en otra forma de realización.

15 Cuando el comprimido está recubierto, se pueden usar métodos convencionales para recubrir el comprimido. Ejemplos de los métodos de recubrimiento incluyen recubrimiento en bombo y recubrimiento por inmersión. Los agentes de recubrimiento pueden agregarse apropiadamente solos o en una combinación de dos o más en cantidades apropiadas. La tasa de recubrimiento no está limitada, siempre que se forme una película en el comprimido. La tasa de recubrimiento es, por ejemplo, de 1% en peso a 5% en peso del peso del comprimido. El comprimido recubierto se puede secar después del recubrimiento, y se puede usar cualquier método de secado farmacéuticamente aceptable. Se puede usar cualquier agente de recubrimiento farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de agentes de recubrimiento incluyen, nombre del producto: Opadry, Opadry II y Opadry AMB.

20 El material compuesto de AC220 y HPBCD, polvo secado por pulverización en una forma de realización, AC220-HPBCD (1:10) en otra forma de realización, exhibe excelentes propiedades de flujo, y el comprimido proporcionado en este documento puede prepararse añadiendo opcionalmente otros excipientes al material compuesto si es necesario, y comprimiendo directamente el compuesto o la mezcla resultante. Una forma de realización del comprimido proporcionado en este documento es un comprimido preparado comprimiendo directamente el material compuesto de AC220 y HPBCD o una mezcla que contiene el compuesto de AC220 y HPBCD. Otra forma de realización del comprimido proporcionado en este documento es un comprimido preparado comprimiendo directamente el polvo secado por pulverización o una mezcla que contiene el polvo secado por pulverización. En otra forma de realización más, el comprimido proporcionado en este documento es un comprimido preparado comprimiendo directamente AC220-HPBCD (1:10) o una mezcla que contiene AC220-HPBCD (1:10). Todavía otra forma de realización es un comprimido recubierto con película de cualquiera de los comprimidos anteriores preparados mediante la formación directa de los comprimidos.

25 El comprimido proporcionado en el presente documento muestra una rápida dispersión y disolución. En una forma de realización, el comprimido proporcionado en este documento tiene una tasa de disolución (D30 min) de aproximadamente 85% o más después de 30 minutos desde el comienzo de la prueba de disolución de la Farmacopea de Estados Unidos USP 34-NF 29 (método de paletas, 50 rpm, 0,1 N ácido clorhídrico, 900 ml). En otra forma de realización, la tasa de disolución (D30 min) es aproximadamente de 90% o más. En una forma de realización, la tasa de disolución (D30 min) es aproximadamente de 95% o más. En ciertas formas de realización, la tasa de disolución (D15 min) después de 15 minutos desde el comienzo de la prueba de disolución es de 60% o más, 70% o más, o 80% o más.

35 El comprimido proporcionado en este documento exhibe una biodisponibilidad equivalente a la de la preparación que se disuelve antes del uso que comprende el material secado por pulverización de AC220·2HCl y HPBCD en una proporción de 1:10 relación en peso (administrado en una forma de dosificación líquida: solución AC220 (1:10)) divulgado en el documento de patente internacional WO 2010/132787. Por ejemplo, el valor de AUC_{0-24h} del comprimido en la prueba de biodisponibilidad (BA) en perros descrita a continuación es de 0,8 a 1,2 veces el de la solución de AC220 (1:10) en una forma de realización, de 0,9 a 1,1 veces en otra forma de realización y de 0,95 a 1,05 veces en otra forma de realización más.

40 El comprimido proporcionado en este documento tiene una buena estabilidad durante el almacenamiento. En una forma de realización, la disolución del comprimido no se reduce durante al menos 4 meses, al menos 6 meses, al menos 8 meses, al menos 10 meses, o al menos 12 meses, en envases convencionales tales como una botella con un desecante y una bolsa de aluminio. Los ejemplos de comprimidos proporcionados en este documento que tienen dicha estabilidad durante el almacenamiento incluyen un comprimido o un comprimido recubierto con película en el que hay el material compuesto de AC220 o su sal farmacéuticamente aceptable y HPBCD (en una proporción que varía de 1:8 a 1:20 en peso) en una cantidad de aproximadamente 85% en peso o más del peso total de la preparación y: (1) un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de calcio y estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 1,5% en peso del peso total de la preparación, o un lubricante seleccionado del grupo que consiste en talco y estearilfumarato de sodio en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 2,5% en peso del peso total de la preparación, (2) un diluyente seleccionado del grupo que consiste en celulosa microcristalina y D-manitol en una cantidad de aproximadamente 3 a 10% en peso del peso total de la preparación, y (3) hidroxipropilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 0 a 4% en peso del peso total de la preparación. Otra forma de realización es un comprimido o su comprimido recubierto con película en el que hay el material compuesto de AC220 o su sal farmacéuticamente aceptable y HPBCD (en una relación de 1:10 en peso) en una cantidad de

aproximadamente 85% en peso o más del peso total de la preparación y: (1) estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 1,5% en peso del peso total de la preparación, y (2) celulosa microcristalina en una cantidad de aproximadamente 3 a 10% en peso del peso total de la preparación.

Ejemplos

5 Las formas de realización descritas a continuación están destinadas a ser meramente a modo de ejemplo, y los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar usando nada más que la experimentación de rutina, numerosos equivalentes de compuestos, materiales y procedimientos específicos. Todos estos equivalentes se consideran dentro del alcance de la materia reivindicada y están abarcados por las reivindicaciones adjuntas.

10 Los siguientes métodos de evaluación y métodos de preparación se usaron para preparar y analizar los comprimidos.

Prueba de disolución 1

En la prueba de disolución de la Farmacopea de los Estados Unidos USP 34-NF 29 (método de paletas, 50 rpm, ácido clorhídrico 0,1 N, 900 ml), se midió la tasa de disolución (D15 min) 15 minutos después del comienzo de la prueba y/o la tasa de disolución (D30 min) 30 minutos después del comienzo de la prueba.

15 Prueba de disolución 2

Se realizó una prueba de disolución de reemplazo líquido, en la que se inició un método de paletas (50 rpm) utilizando 300 ml de ácido clorhídrico 0,03 N (pH 1,2) y las condiciones líquidas para la prueba de disolución se cambiaron a pH 6,8 y 900 ml 30 minutos después del comienzo de la prueba, con referencia a la prueba de disolución de la Farmacopea de Estados Unidos USP 34-NF 29, y las tasas de disolución se compararon con las de la preparación que se disuelve antes del uso (que comprende el material secado por pulverización de AC220·2HCl y HPBCD en una relación de 1:10 en peso (administrado en una forma de dosificación líquida: solución de AC220 (1:10)) divulgado en el documento de patente internacional WO 2010/132787. En los resultados de la prueba de disolución 2, mostrados en las tablas de los ejemplos de referencia y los ejemplos como se describe a continuación, la entrada que muestra la tasa de disolución casi equivalente o cercana a la de la solución de AC220 (1:10) se representa como "o", y la que muestra la tasa de disolución obviamente menor que la de la solución AC220 (1:10) se representa como "x".

La prueba de disolución de la preparación que se disuelve antes del uso divulgada en el documento de patente internacional WO 2010/132787 se realizó usando 9 ml (que incluían 45 mg de AC220·2HCl) de una forma de dosificación líquida reconstituida (solución de AC220 (1:10)) preparada mediante la reconstitución del polvo secado por pulverización de AC220·2HCl y HPBCD (en una relación de 1:10 en peso) que se preparó mediante un método similar al descrito en los Ejemplos 6 a 8 del documento de patente internacional WO 2010/132787 con agua, para dar una concentración de 5 mg/ml.

Prueba de Biodisponibilidad en el perro

La biodisponibilidad (BA) de cada preparación se evaluó usando perros. Las preparaciones a ensayar se administraron a perros que habían ayunado durante la noche. En el caso de la preparación de AC220 conocida que se disuelve antes del uso que comprende el material secado por pulverización de AC220·2HCl y HPBCD en una relación en peso de 1:10 divulgada en el documento de patente internacional WO 2010/132787, se administró una forma de dosificación líquida reconstituida (solución de AC220 (1:10): 27 ml) que contenía 135 mg del ingrediente activo junto con agua (23 ml), y en el caso de los comprimidos, se administraron comprimidos (comprimidos de 45 mg x 3 comprimidos) junto con agua (50 ml). Después de que las preparaciones se administraran por vía oral, se recogió sangre periódicamente a lo largo del tiempo. Se midió la concentración de fármaco en plasma (ng/ml) y se calcularon la concentración máxima en sangre (C_{max}: ng/ml) y la AUC de 0 a 24 horas (AUC_{0-24h}: ng*h/ml). Esta prueba se realizó utilizando perros cuyas condiciones estomacales eran ácidas, suponiendo que la preparación se administrará a personas sanas.

45 Compresión directa

Se comprimó una mezcla de fármaco en polvo y excipientes en comprimidos usando una prensa de aceite. El fármaco en polvo y los excipientes se mezclaron en un mortero o una bolsa. En las tablas de los ejemplos de referencia y los ejemplos a continuación, la compresión directa se representa como "DC".

Granulación seca y compresión

50 Se comprimó una mezcla de polvo de fármaco y excipientes deseados distintos de los lubricantes usando una prensa de aceite, y se pulverizó usando un mortero y una mano de mortero o similar para obtener un producto granulado. El producto granulado resultante se mezcló con un lubricante, y esta mezcla se comprimó en comprimidos utilizando una prensa de aceite con una presión de formación de comprimidos de 2 kN o 5 kN. En las Tablas de los ejemplos de referencia y los ejemplos a continuación, un método de obtención de comprimidos por

granulación en seco y compresión usando una prensa de aceite con una presión de formación de comprimidos de 2 kN o 5 kN se representa como "Granul. (2 kN)" o "Granul. (5 kN)", respectivamente.

Ejemplo de referencia 1: Formulaciones convencionales

- 5 Se usaron excipientes usados comúnmente para obtener los comprimidos que contenían 45 mg de AC220·2HCl (comprimidos de 45 mg) con las formulaciones que se muestran en la Tabla 1. Estos comprimidos se evaluaron mediante el ensayo de disolución 1. Además, se evaluaron los comprimidos de los Ejemplos de referencia 1c, 1d y 1e mediante la prueba de disolución 2. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Componentes (nombre del producto, código)		Ref 1a	Ref 1b	Ref 1c	Ref 1d	Ref 1e
Fármaco	AC220·2HCl	45	45	45	45	45
Diluyente	D-manitol	-	-	221,4	161,9	-
Diluyente	Manitol granulado (Pearlitol 200SD)	-	206,1	-	-	-
Diluyente	Celulosa cristalina (Ceolus PH-102)	206,1	-	36	36	43,2
Disgregante	Croscarmelosa sódica (Kicolate)	-	-	27	13,5	-
Disgregante	Glicolato sódico de almidón (Primojel)	16,2	16,2	-	-	-
Disgregante	Crospovidona	-	-	13,5	-	-
Disgregante	L-HPC (LH-21)	-	-	13,5	-	-
Agente espumante	Carbonato de calcio	-	-	-	-	60
Ajustador de pH/ Agente espumante	Ácido tartárico	-	-	-	100	30
Lubricante	Estearato de magnesio	2,7	2,7	8	3,6	1,8
Comprimido (mg)		270	270	360	360	180
Método de preparación		DC	DC	DC	DC	DC
Tamaño de comprimido		9 mm, redondo	9 mm, redondo	10 mm, redondo	10 mm, redondo	8 mm, redondo
Prueba de disolución 1 (D30 min)		<30% *1	<10% *1	48%	92%	72%
Prueba de disolución 2		-	-	x	x	x

*1: paletas 75 rpm

- 10 Los Ejemplos de referencia 1a y 1b eran formulaciones estándar, pero formaron un agregado de tipo gel, y mostraron una desintegración muy mala y baja velocidad de disolución. El Ejemplo de referencia 1c donde se añadió una gran cantidad de disgregantes también mostró una desintegración mala, y no se pudo obtener una disolución suficiente. Como AC220 tiene una gran solubilidad a un pH bajo, se realizó una formulación con un ajustador de pH como Ejemplo de referencia 1d. El comprimido de referencia 1d mostró una buena disolución inicial en la prueba de

disolución 1. En el comprimido del Ejemplo de referencia 1e al que se añadió un agente formador, se mejoró la desintegración, pero la disolución inicial fue del 72%, lo que no fue suficiente. En la prueba de disolución 2, todos los comprimidos de los Ejemplos de referencia 1c, 1d y 1e mostraron velocidades de disolución inferiores a la de la preparación que se disuelve antes del uso divulgada en el documento de patente internacional WO 2010/132787 en todos los puntos de medición (tiempos).

5

Ejemplo de referencia 2: Formulaciones de solubilización

Se preparó una dispersión sólida (1:3) de AC220 con polivinilpirrolidona (PVP) por secado por pulverización, y se usó para preparar los comprimidos (comprimidos de 45 mg) con las formulaciones que se muestran en la Tabla 2. Se muestran los resultados de la prueba de disolución 1 en la Tabla 2.

10 Tabla 2

Fármaco	Componentes (nombre del producto, código)	Ref. 2a	Ref. 2b	Ref. 2c	Ref. 2d	Ref. 2e
Diluyente	Manitol granulado (Pearlitol 200SD)	-	195,2	147,2	-	188,8
Diluyente	Celulosa cristalina (Ceolus PH-102)	18,0	-	-	96,8	-
Disgregante	Croscarmelosa sódica (Kicolate)	-	-	-	48,0	24,0
Disgregante	Crospovidona	-	-	-	48,0	-
Disgregante	L-HPC (LH-21)	-	-	48,0	-	-
Ajustador de pH	Ácido tartárico	-	100,0	100,0	100,0	80,0
Lubricante	Estearato de magnesio	2,0	4,8	4,8	7,2	7,2
Comprimido (mg)		200	480	480	480	480
Método de preparación		DC	DC	DC	DC	DC
Tamaño de comprimido		9 mm, redondo	13,6 mm, x6,9 mm	13,6 mm x6,9 mm	13,6 mm, x6,9 mm	13,6 mm, x6,9 mm
Prueba de disolución 1 (D30 min)		<10%	<70%	<30%	<20%	86%

En la prueba de disolución 1, la tasa de disolución se mejoró mediante la adición de un ajustador de pH (Ejemplo de referencia 2b). Sin embargo, la desintegración y la disolución tendieron a disminuir con la adición de disgregantes (Ejemplos de referencia 2c y 2d). El comprimido del Ejemplo de referencia 2e, que mostró un buen resultado en la prueba de disolución 1, se utilizó para realizar la prueba de BA en el perro. Los resultados se muestran en la figura 2. La AUC de 0 a 24 horas del Ejemplo de referencia 2e fue significativamente peor que la de la preparación que se disuelve antes del uso que comprende el material secado por pulverización de AC220·2HCl y HPBCD en una proporción 1:10 en peso (administrado en una forma de dosificación líquida: solución AC220 (1:10)) divulgado en el documento de patente internacional WO 2010/132787. Los resultados sugirieron que la biodisponibilidad del comprimido no podría mejorarse incluso si la solubilidad de AC220 se mejorara usando su dispersión sólida.

15

20

Ejemplo de referencia 3: Comprimidos usando formulaciones de material compuesto y formulaciones de uso común

Se usó AC220-HPBCD (1:10) que es un polvo secado por pulverización de AC220·2HCl y HPBCD en una proporción de 1:10 en peso obtenido mediante un método similar al descrito en los Ejemplos 6 a 8 del documento de patente internacional WO 2010/132787 para preparar los comprimidos (comprimidos de 45 mg) de formulaciones convencionales como se muestra en la Tabla 3. Como se muestra en los Ejemplos de referencia 3c y 3e, los resultados de la prueba de disolución 1 mostraron una tendencia hacia la mejora cuando se incrementaron las cantidades de disgregantes, pero la desintegración de cada comprimido no fue suficiente en ninguna de las formulaciones, y no se pudo obtener un comprimido que mostrara una liberación inicial (D30 min > 85 %).

25

Tabla 3

Componentes (nombre del producto, código)		Ref 3a	Ref 3b	Ref 3c	Ref 3d	Ref 3e
Fármaco	AC220-HPBCD (1:10)	495,0 (61,9%)	495,0 (61,9%)	495,0 (58,9%)	495,0 (86,8%)	495,0 (66%)
Diluyente	Celulosa cristalina (Ceolus UF-711)	257,0 (32,1%)	217,0 (27,1%)	-	-	-
Diluyente	Celulosa cristalina (Ceolus PH-102)	-	-	-	6,6 (1,2%)	22,5 (3%)
Disgregante	Glicolato sódico de almidón (Primojel)	40,0 (5%)	-	-	-	-
Disgregante	Croscarmelosa sódica (Kicolate)	-	40,0 (5%)	168,0 (20%)	28,5 (5%)	150,0 (20%)
Disgregante	Crospovidona	-	40,0 (5%)	84,0 (10%)	28,5 (5%)	75,0 (10%)
Disgregante	L-HPC (LH-21)	-	-	84 (10%)	-	-
Lubricante	Estearato de magnesio	8,0 (1%)	8,0 (1%)	9,0 (1,1%)	11,4 (2%)	7,5 (1%)
Comprimido (mg)		800	800	840	570	750
Método de preparación		DC	DC	Granul. (2kN)	Granul. (2kN)	Granul. (2kN)
Tamaño de comprimido		18,0 mm ×9,0 mm	18,0 mm ×9,0 mm	18,0 mm ×9,0 mm	14,8 mm ×7,8 mm	16,6 mm ×7,1 mm
Prueba de disolución 1 (D30 min)		40%	60%	80%	40%	80%

5 Para confirmar la influencia de HPBCD en las preparaciones, se usó HPBCD que no contenía AC220 para preparar los comprimidos (comprimidos de 45 mg) con las formulaciones que se muestran en la Tabla 4, y se observó la desintegración. Los resultados se muestran en la Tabla 4. Se confirmó que la desintegración disminuyó de acuerdo con un aumento en la cantidad de HPBCD.

Tabla 4

Componentes (nombre del producto, código)		Ref 3f	Ref 3g	Ref 3h
	HPBCD	450,0	180,0	0
Diluyente	Celulosa cristalina (Ceolus UF-711)	262,0 (32,8%)	532,0 (66,5%)	712,0 (89%)
Disgregante	Glicolato sódico de almidón (Primojel)	40,0	40,0	40,0

Componentes (nombre del producto, código)		Ref 3f	Ref 3g	Ref 3h
		(5%)	(5%)	(5%)
Disgregante	Crospovidona	40,0 (5%)	40,0 (5%)	84,0 (10%)
Lubricante	Estearato de magnesio	8,0 (1%)	8,0 (1%)	8,0 (1%)
Comprimido (mg)		800	800	800
Método de preparación		DC	DC	DC
Tamaño de comprimido		18,0 mm ×9,0 mm	18,0 mm ×9,0 mm	18,0 mm ×9,0 mm
Desintegración		Mala	Ligerament e mala	Buena

Ejemplo 1: Examen de la interacción intermolecular de AC220

5 Se examinó el estado molecular de AC220 en solución acuosa. AC220 fue soluble en agua pero se observó una gelificación de la solución acuosa de AC220 con un aumento en la concentración de AC220. Se midieron los cambios de desplazamiento químico de los acoplamientos de ^1H en esta gelificación. Los resultados se muestran en la figura 1. Los protones d y e no pudieron analizarse debido a la superposición con otras señales de protones. Las señales de ^1H alrededor de los anillos aromáticos centrales se desplazaron campo arriba, lo que sugirió que los anillos aromáticos estaban fuertemente implicados en la formación del gel.

10 Además, se estudió la interacción de protones entre las moléculas de AC220 mediante NOESY (espectroscopia nuclear correlacionada con el efecto Overhauser), que es un método de RMN bidimensional para detectar protones que son espacialmente adyacentes entre sí y, como resultado, se observaron picos cruzados en los anillos aromáticos centrales, y se confirmó que el apilamiento π - π entre los anillos aromáticos estaba implicado en la formación del gel.

15 Además, se calculó el coeficiente de Hill a partir del análisis de los cambios de desplazamiento químico de los acoplamientos de ^1H : el valor fue mayor que 1, e indicó una formación de red. Se confirmó que la adición de metanol a la solución acuosa de AC220 inhibía la formación del gel, y que la red se formaba mediante enlaces de hidrógeno intermoleculares.

20 Como se describió anteriormente, se confirmó que AC220 tenía interacciones intracelulares que consistían en una formación de agregados mediante apilamiento π - π y una formación de red por enlaces de hidrógeno y que estaban implicados en la formación de gel de la solución acuosa de AC220.

25 Por otro lado, el documento de patente internacional WO 2010/132787 divulga que se añadió HPBCD a AC220 como un agente anti-gelificante en una relación (AC220:HPBCD) de 1:10 en peso, y la mezcla se secó por pulverización para preparar una preparación que es disuelta antes del uso, después la preparación se reconstituyó como una solución acuosa para obtener una forma de dosificación líquida en la que se evitó la gelificación (por ejemplo, los párrafos [0073] a [0075] y [0088], y los Ejemplos 6 a 8). El descubrimiento anterior sugirió que se evitó la gelificación en la forma de dosificación líquida acuosa como resultado de la supresión de la interacción intermolecular de AC220. Es decir, se sugiere que pueden proporcionarse comprimidos que tienen suprimida la interacción intermolecular de AC220 usando el compuesto de AC220 y HPBCD en una relación de aproximadamente 1:10 en peso.

30 Ejemplos de referencia

Como se muestra en la Tabla 5, AC220-HPBCD (1:10) y estearato de magnesio como lubricante se granularon en seco y se comprimieron en comprimidos (comprimidos de 45 mg). La capacidad de moldeo de cada comprimido fue buena, por ejemplo, la dureza promedio del comprimido (más de 10 comprimidos) fue de 159 N. Los resultados de las pruebas de disolución 1 y 2 se muestran en la Tabla 5.

Se confirmó que el comprimido exhibía una tasa de disolución equivalente a la de la preparación que se disuelve antes del uso (administrada en una forma de dosificación líquida: solución de AC220 (1:10)) descrita en el documento de patente internacional WO 2010/132787 en el ensayo de disolución 2.

Ejemplos de referencia: Examen de la cantidad de lubricantes

- 5 Como se muestra en la Tabla 5, AC220-HPBCD (1:10) y los lubricantes se comprimieron en comprimidos (comprimidos de 45 mg). La capacidad de moldeo de cada comprimido fue buena. Los resultados de las pruebas de disolución 1 se muestran en la Tabla 5. Cuando se usó estearato de magnesio con una alta hidrofobicidad como lubricante, se confirmó que la disolución inicial se suprimía cuando se añadió 2% de estearato de magnesio (Ejemplo 3C). Por el contrario, la disolución inicial fue buena en el comprimido al que se añadió 2% de estearilfumarato de sodio (Ejemplo 3D) con una hidrofobicidad ligeramente mala, y por lo tanto, sugiriendo que la disolución de los comprimidos que componen el compuesto podría controlarse controlando la cantidad de lubricantes dependiendo de su hidrofobicidad.

Tabla 5

Componentes (nombre del producto, código)		Ejemplo 2	Ejemplo 3A	Ejemplo 3B	Ejemplo 3C	Ejemplo 3D
Fármaco	AC220-HPBCD (1:10)	495,0 (99%)	495,0 (99%)	495,0 (98,5%)	495,0 (98%)	495,0 (98%)
Lubricante	Estearato de magnesio	5,0 (1%)	5,0 (1%)	7,6 (1,5%)	10,1 (2%)	-
Lubricante	Estearilfumarato de sodio	-	-	-	-	10,1 (2%)
Comprimido (mg)		500	500	502,6	505,1	505,1
Método de preparación		Granul.(2 kN)	DC	DC	DC	DC
Tamaño de comprimido		14,8 mm ×7,8 mm	14,8 mm ×7,8 mm	14,8 mm ×7,8 mm	14,8 mm ×7,8 mm	14,8 mm ×7,8 mm
Prueba de disolución 1 (D30 min)		100%	100%	93%	73%	97%
Prueba de disolución 2		○	-	-	-	

- 15 Ejemplo de referencia 4

Se usó AC220-HPBCD (1:10) para preparar los comprimidos efervescentes (comprimidos de 45 mg) con la formulación que se muestra en la Tabla 6. La capacidad de moldeo fue buena. El resultado de la prueba de disolución 1 se muestra en la Tabla 6. Los comprimidos efervescentes se desintegraron rápidamente, y la disolución inicial fue buena. Además, se confirmó que los comprimidos efervescentes exhibían una velocidad de disolución equivalente a la de la preparación que se disuelve antes del uso (administrada en una forma de dosificación líquida: solución AC220 (1:10)) descrita en el documento de patente internacional WO 2010/132787 en la prueba de disolución 2.

Tabla 6

Componentes (nombre del producto, código)		Ejemplo 4
Fármaco	AC220-HPBCD (1:10)	495,0 (58,9%)
Diluyente	Celulosa cristalina (Ceolus PH-102)	36,6 (4,4%)
Agente espumante	Carbonato de calcio	200,0 (23,8%)
Ajustador de pH	Ácido tartárico	100,0 (11,9%)

Componentes (nombre del producto, código)		Ejemplo 4
Lubricante	Estearato de magnesio	8,4 (1%)
Comprimido (mg)		840
Método de preparación		Granul. (5 kN)
Tamaño de comprimido		16,6 mm ×7,1 mm
Prueba de disolución 1 (D30 min)		100%
Prueba de disolución 2		o

Ejemplo 5

5 Se usó AC220-HPBCD (1:10) para preparar los comprimidos (comprimidos de 45 mg) con las formulaciones que se muestran en la Tabla 7. La capacidad de moldeo fue buena. El resultado de la prueba de disolución 1 se muestra en la Tabla 7. Todos los comprimidos se desintegraron rápidamente, y la disolución inicial fue buena. Además, los comprimidos del Ejemplo de referencia 5A se usaron para realizar la prueba de BA en el perro (n=6). Los resultados se muestran en la figura 2, junto con los resultados de la preparación que se disuelve antes del uso (administrada en una forma de dosificación líquida: solución de AC220 (1:10)) divulgada en el documento de patente internacional WO 2010/132787. La AUC de 0 a 24 horas del Ejemplo de referencia 5A fue 0,96 veces la de la solución de AC220 (1:10), es decir, equivalente a la misma. Además, se confirmó que la disolución de los comprimidos no se modificó después de que los comprimidos hubieran sido almacenados en botellas con un desecante o bolsas de aluminio en condiciones aceleradas (40°C/75% de HR) durante 6 meses, y los comprimidos fueron preparaciones extremadamente estables en las que la disolución no disminuyó después del almacenamiento a largo plazo.

Tabla 7

Componentes (nombre del producto, código)		Ejemplo de referencia 5A	Ejemplo de referencia 5B	Ejemplo 5C
Fármaco	AC220-HPBCD (1:10)	495,0 (91,7%)	495,0 (91,7%)	495,0 (91,7%)
Diluyente	Celulosa cristalina (Ceolus PH-102)	39,6 (7,3%)	-	-
Diluyente	Manitol granulado (Pearlitol 200SD)	-	39,6 (7,3%)	23,4 (4,3%)
Aglutinante	Hidroxipropilcelulosa (HPC-SSL-SFG)	-	-	16,2 (3%)
Lubricante	Estearato de magnesio	5,4 (1%)	5,4 (1%)	5,4 (1%)
Comprimido (mg)		540	540	540
Método de preparación		DC	DC	DC
Tamaño de comprimido		14,8 mm×7,8 mm		
Prueba de disolución 1 (D30 min)		97%	100%	100%

15

Ejemplo de referencia 6: Comprimidos recubiertos

Los comprimidos del Ejemplo de referencia 5A obtenidos en el Ejemplo 5 se revistieron con un agente de recubrimiento de película (nombre del producto: Opadry II 85F18422, Colorcon, Estados Unidos; 15 mg/comprimido) para obtener comprimidos revestidos con un tamaño de comprimido de 15 mm x 8 mm y un peso de 555,0 mg.

20 Ejemplo 7: Efecto de los aglutinantes

- 5 El tipo y la cantidad de aglutinantes se variaron como se muestra en las Tablas 8 y 9, y los comprimidos con las formulaciones mostradas en las Tablas 8 y 9 se prepararon de una manera similar al Ejemplo 5. Los resultados de la prueba de disolución 1 se muestran en la Tabla 8, junto con los resultados del Ejemplo 5A descrito en el Ejemplo 5. La disolución inicial tendió a disminuir cuando se aumentó la cantidad de aglutinantes. Se confirmó que el criterio de alta disolución inicial se podía lograr agregando aproximadamente 5% de un aglutinante, a veces dependiendo del tipo de aglutinantes.

Tabla 8

Componentes (nombre del producto, código)		Ejemplo de referencia 5A	Ejemplo 7A	Ejemplo 7B	Ejemplo de referencia 7C	Ejemplo de referencia 7D
Fármaco	AC220-HPBCD (1:10)	495,0 (91,7%)	495,0 (88,9%)	495,0 (87,0%)	495,0 (88,9%)	495,0 (87,0%)
Diluyente	Celulosa cristalina (Ceolus PH-102)	39,6 (7,3%)	39,6 (7,1%)	39,6 (7,0%)	39,6 (7,1%)	39,6 (7,0%)
Aglutinante	Hidroxipropilcelulosa (HPC-SSL)	-	16,7 (3,0%)	28,4 (5,0%)	-	-
Aglutinante	Hipromelosa (TC-5R)	-	-	-	16,7 (3,0%)	28,4 (5,0%)
Lubricante	Estearato de magnesio	5,4 (1,0%)	5,4 (1,0%)	5,4 (1,0%)	5,4 (1,0%)	5,4 (1,0%)
Comprimido (mg)		540	556,7	568,4	556,7	568,4
Prueba de disolución 1 (D15 min)		73%	70%	65%	65%	66%
Prueba de disolución 1 (D30 min)		98%	94%	96%	91%	86%

Tabla 9

Componentes (nombre del producto, código)		Ejemplo de referencia 5A	Ejemplo 7F	Ejemplo 7G	Ejemplo de referencia 7H	Ejemplo de referencia 7J
Fármaco	AC220-HPBCD (1:10)	495,0 (91,7%)	495,0 (87,0%)	495,0 (87,0%)	495,0 (88,9%)	495,0 (87,0%)
Diluyente	Celulosa cristalina (Ceolus PH-102)	39,6 (7,3%)	39,6 (7,0%)	39,6 (7,0%)	39,6 (7,1%)	39,6 (7,0%)
Aglutinante	Hidroxipropilcelulosa (HPC-SL)	-	16,7 (3,0%)	-	-	-
Aglutinante	Hidroxipropilcelulosa (HPC-L)	-	-	16,7 (3,0%)	-	-
Aglutinante	Hipromelosa (TC-5E)	-	-	-	16,7 (3,0%)	-
Aglutinante	PVP	-	-	-	-	16,7 (3,0%)

Lubricante	Estearato de magnesio	5,4 (1,0%)	5,4 (1,0%)	5,4 (1,0%)	5,4 (1,0%)	5,4 (1,0%)
Comprimido (mg)		540	556,7	556,7	556,7	556,7
Prueba de disolución 1 (D15 minutos)		73%	71%	67%	70%	69%
Prueba de disolución 1 (D30 minutos)		98%	90%	90%	95%	92%

Ejemplo de referencia 8: Efecto de los disgregantes

5 El tipo y la cantidad de disgregantes se variaron como se muestra en las Tablas 10 y 11, y se prepararon comprimidos con las formulaciones mostradas en las Tablas 10 y 11 de una manera similar al Ejemplo 5. Los resultados de la prueba de disolución 1 se muestran en la Tabla 10, junto con los resultados del Ejemplo de referencia 5A descrito en el Ejemplo 5. La disolución inicial tendió a disminuir cuando se aumentó la cantidad de cierto disgregante. A veces, dependiendo del tipo de los otros excipientes y disgregantes, se confirmó que la disolución inicial no disminuyó notablemente cuando se añadió aproximadamente el 10% de un disgregante. Sin embargo, cuando se añadió un 10% de un disgregante, no se observó la desintegración de los comprimidos, y el perfil de disolución mostró un patrón de erosión. Estos resultados sugirieron que era difícil mejorar la desintegración mediante el uso de disgregantes en los comprimidos del material compuesto AC220-HPBCD.

10

Tabla 10

Componentes (nombre del producto, código)		Ej. 5A	Ej. 8A	Ej. 8B	Ej. 8C	Ej. 8D
Fármaco	AC220-HPBCD (1:10)	495,0 (91,7%)	495,0 (87,0%)	495,0 (82,5%)	495,0 (87,0%)	495,0 (82,5%)
Diluyente	Celulosa cristalina (Ceolus PH-102)	39,6 (7,3%)	39,6 (7,0%)	39,6 (6,6%)	39,6 (7,0%)	39,6 (6,6%)
Disgregante	Croscarmelosa sódica (Kicolate)	-	28,4 (5,0%)	60,0 (10%)	-	-
Disgregante	Glicolato de almidón de sodio (Primojel)	-	-	-	28,4 (5,0%)	60,0 (10%)
Lubricante	Estearato de magnesio	5,4 (1,0%)	5,4 (1,0%)	5,4 (0,9%)	5,4 (1,0%)	5,4 (0,9%)
Comprimido (mg)		540	568,4	600,0	568,4	600,0
Prueba de disolución 1 (D15 minutos)		73%	69%	53%	73%	77%
Prueba de disolución 1 (D30 minutos)		98%	95%	84%	94%	97%

Tabla 11

Componentes (nombre del producto, código)		Ej. 5A	Ej. 8E	Ej. 8F	Ej. 8G	Ej. 8H
Fármaco	AC220-HPBCD (1:10)	495,0 (91,7%)	495,0 (87,0%)	495,0 (82,5%)	495,0 (87,0%)	495,0 (82,5%)
Diluyente	Celulosa cristalina (Ceolus PH-102)	39,6 (7,3%)	39,6 (7,0%)	39,6 (6,6%)	39,6 (7,0%)	39,6 (6,6%)
Disgregante	L-HPC (LH-21)	-	28,4	60,0	-	-

ES 2 665 868 T3

Componentes (nombre del producto, código)		Ej. 5A	Ej. 8E	Ej. 8F	Ej. 8G	Ej. 8H
			(5,0%)	(10%)		
Disgregante	Crospovidona	-	-	-	28,4 (5,0%)	60,0 (10%)
Lubricante	Estearato de magnesio	5,4 (1,0%)	5,4 (1,0%)	5,4 (0,9%)	5,4 (1,0%)	5,4 (0,9%)
Comprimido (mg)		540	568,4	600,0	568,4	600,0
Prueba de disolución 1 (D15 minutos)		73%	66%	61%	72%	75%
Prueba de disolución 1 (D30 minutos)		98%	94%	89%	96%	100%

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido que comprende, como ingrediente activo, N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma forma un material compuesto con la hidroxipropil-β-ciclodextrina en una relación que varía de 1:8 a 1:20 en peso, en donde el comprimido comprende (1) la composición en una cantidad de aproximadamente 85% en peso o más del peso total del comprimido, (2) un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de calcio y estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 1,5% en peso del peso total del comprimido, o un lubricante seleccionado del grupo que consiste en talco y estearilfumarato de sodio en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 2,5% en peso del peso total del comprimido, (3) un diluyente seleccionado del grupo que consiste en celulosa microcristalina y D-manitol en una cantidad de aproximadamente 3 a 10% en peso del peso total del comprimido, y (4) hidroxipropilcelulosa en una cantidad de aproximadamente 0 a 4% en peso del peso total del comprimido.
2. El comprimido de la reivindicación 1, en donde (2) el estearato de magnesio está en una cantidad de aproximadamente 1% en peso del peso total del comprimido, (3) se selecciona un diluyente del grupo que consiste en celulosa microcristalina y D-manitol en una cantidad de aproximadamente 4 a 7,5% en peso del peso total del comprimido, y (4) la hidroxipropilcelulosa está en una cantidad de aproximadamente 0 a 4% en peso del peso total del comprimido.
3. El comprimido de la reivindicación 1 o 2, en donde el comprimido tiene una tasa de disolución (D30 min) de 85% o más después de 30 minutos del inicio de la prueba de disolución de la Farmacopea de Estados Unidos USP 34-NF 29.
4. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que es un comprimido obtenible con la formación de una composición que comprende el material compuesto en un comprimido.
5. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el comprimido es un comprimido recubierto.
6. El comprimido de la reivindicación 5, en donde el comprimido recubierto es un comprimido recubierto con una película.
7. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el material compuesto es un material compuesto de N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma e hidroxipropil-β-ciclodextrina en una relación de 1:10 en peso.
8. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el material compuesto es un polvo secado por pulverización.
9. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el material compuesto es un polvo liofilizado.
10. El comprimido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es el dihidrocloruro de N-(5-terc-butil-isoxazol-3-il)-N'-{4-[7-(2-morfolin-4-il-etoxi)imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il]fenil}urea.

40

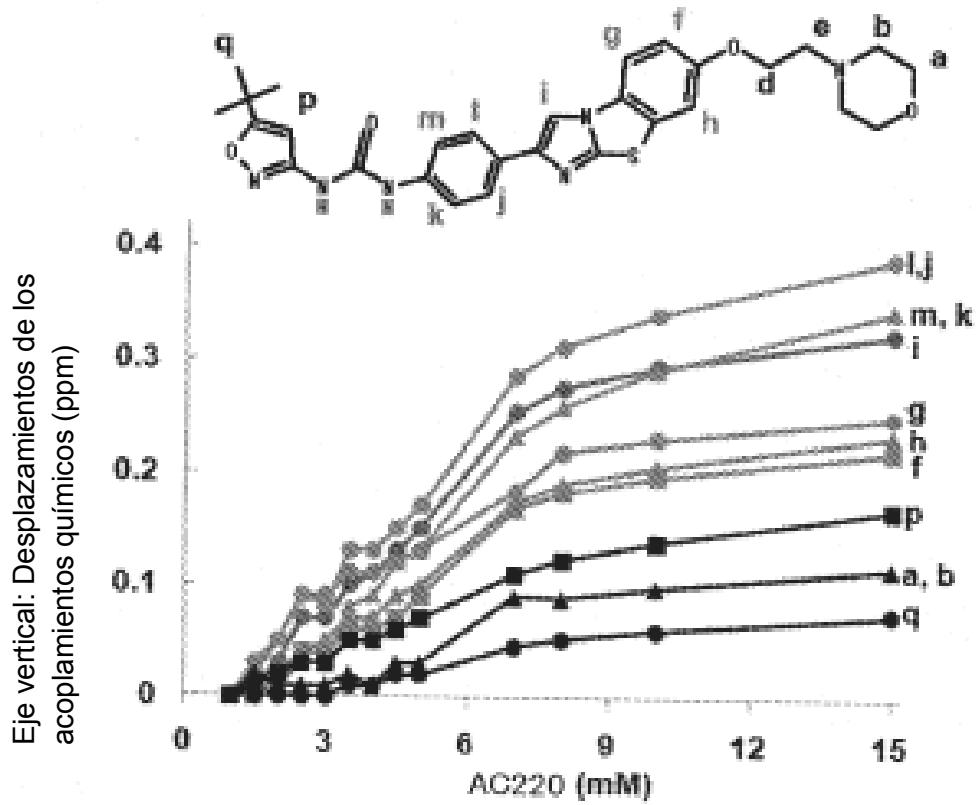


Figura 1

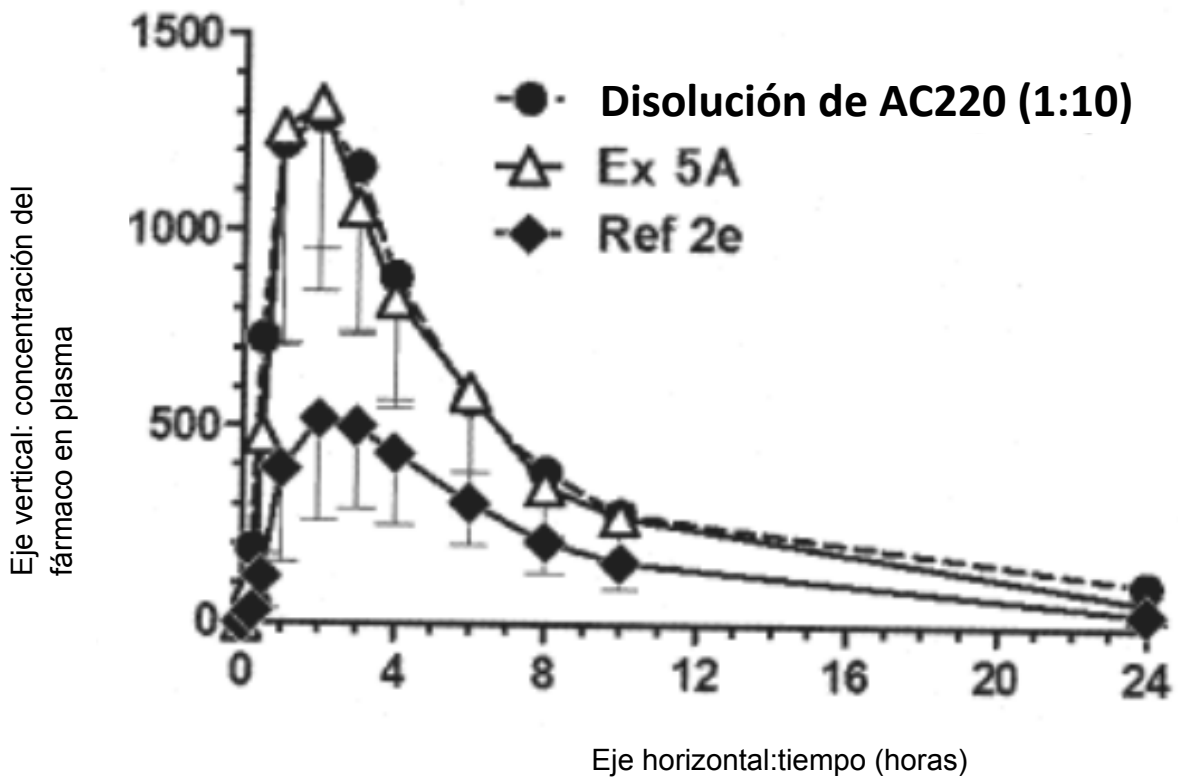


Figura 2