

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 601**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2010 E 17181174 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 3254675**

54 Título: **Composiciones de dosificación oral de liberación retardada que contienen CDDO-Me amorfo**

30 Prioridad:

13.02.2009 US 152608 P

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

18.11.2019

73 Titular/es:

**REATA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
2801 Gateway Drive, Suite 150
Irving, TX 75063, US**

72 Inventor/es:

**ZHANG, JIANG y
MEYER, COLIN J.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 731 601 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

Composiciones de dosificación oral de liberación retardada que contienen CDDO-Me amorfo

Antecedentes de la invención

- 5 El triterpenoide sintético bardoxolona-metilo, también conocido como CDDO-Me y como "RTA 402", ha mostrado potentes propiedades antiinflamatorias y antitumorales en estudios preclínicos y en ensayos clínicos humanos. En particular, el bardoxolona-metilo ha mostrado actividad anticancerígena significativa en pacientes con cáncer avanzado, y ha mostrado la capacidad de mejorar las medidas de la función renal, resistencia a la insulina, control glucémico, y enfermedad cardiovascular sistémica en pacientes que padecen de enfermedad renal crónica como resultado de la diabetes Tipo 2.
- 10 En estos estudios, se administró oralmente bardoxolona-metilo en una forma cristalina ("Forma A"), una vez al día, en una variedad de dosis. Además de la eficiencia clínica significativa observada en estos estudios, el bardoxolona-metilo en la Forma A mostró un excelente perfil de tolerabilidad con muy pocos efectos secundarios observados relacionados con el fármaco.
- 15 Sin embargo, los datos farmacocinéticos de estos estudios indicaron que el bardoxolona-metilo en la Forma A tiene una biodisponibilidad oral relativamente baja. Afortunadamente, también se ha identificado una forma no cristalina de bardoxolona-metilo ("Forma B"), que muestra una biodisponibilidad oral notablemente superior en comparación con la Forma A.
- En el documento WO 2008/111497 por ejemplo, la bardoxolona es un ungüento o disolución ocular que comprende metilcelulosa.
- 20 Es bien sabido que la biodisponibilidad oral mejorada es una característica deseable de una formulación de fármaco, puesto que reduce el costo por dosis del material activo y es consistente con el principio médico general de administrar la cantidad más baja de un fármaco que se sabe que produce el efecto deseado. En cambio, la baja solubilidad acuosa que da por resultado una pobre biodisponibilidad oral de candidatos potenciales de fármaco se ha reconocido como un reto significativo que afronta la industria farmacéutica.
- 25 En realidad, un 25-30% estimado de compuestos en el desarrollo temprano tienen biodisponibilidad deficiente debido a la baja solubilidad. La Administración Norteamericana de Alimentos y Fármacos ha adoptado un sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS) que clasifica los fármacos propuestos para dosificación oral de acuerdo con la solubilidad y permeabilidad de la membrana. Los fármacos que son poco solubles pero muy permeables a la membrana constituyen una parte sustancial de los fármacos candidatos y se conocen como fármacos de la clase 2 del BCS. Para esta clase de fármacos propuestos para dosificación oral, se pueden abordar ocasionalmente mejoras en la biodisponibilidad efectiva alterando el perfil de solubilidad de la sustancia farmacéutica, ya sea sola o mediante el uso de excipientes funcionales en una composición farmacéutica apropiada.
- 30 Se han desarrollado varias técnicas para mejorar la solubilidad de ciertos candidatos de fármaco que tienen el potencial de ser seguros y efectivos. Una técnica que se ha explorado es formular el fármaco usando una forma amorfa de la sustancia farmacéutica, ya sea sola o en una matriz polimérica. Aunque se han documentado mejoras en la solubilidad acuosa de formas amorfas con respecto a la de las correspondientes formas cristalinas de la sustancia farmacéutica, estos sistemas son inherentemente inestables y pueden volver a su estado cristalino termodinámicamente más estable. Como resultado, frecuentemente se lleva a cabo una considerable investigación y experimentación para definir sistemas de formulación que pueden producir formulaciones con aceptable vida útil.
- 35 Debido a que las velocidades de disolución y de solubilidad en medios fisiológicos son normalmente superiores en el sistema gastrointestinal superior, las formulaciones que contienen sustancias farmacéuticas amorfas, si se pueden desarrollar, frecuentemente se comportan de manera diferente *in vivo* con relación a las formulaciones que contienen el correspondiente fármaco en una forma cristalina. Se han descrito formulaciones que contienen sustancias farmacéuticas amorfas para producir mejoras de biodisponibilidad y tienen valores de área bajo la curva (AUC) varias veces superiores a las formulaciones que contienen la correspondiente forma cristalina de la sustancia farmacéutica sobre una base equivalente de dosis. Aunque no es inusual para que las formas amorfas de fármacos, una vez absorbidos en la circulación general, presenten perfiles de metabolismo, distribución y excreción similares, frecuentemente el tiempo a la concentración máxima en plasma (T_{max}) y la concentración máxima observada (C_{max}) se alteran notablemente en las formulaciones que contienen fármacos amorfos en comparación con sus homólogos cristalinos.
- 40 Si un fármaco presenta toxicidad o está asociado con una mayor frecuencia de efectos adversos por encima de una cierta concentración limitante en plasma, entonces puede ser de suma importancia mantener los niveles terapéuticos en plasma de manera segura por debajo de este nivel limitante. Por tanto, incluso si un fármaco tiene una amplia ventaja terapéutica y por lo demás es seguro y efectivo, puede ser importante el control de los perfiles de C_{max} o T_{max} si el fármaco se va a administrar de manera crónica. De manera más general, si se asocia un perfil particular de concentración en plasma con un perfil deseable de seguridad y eficiencia, es útil para que las formulaciones alternativas que contengan el mismo ingrediente activo produzcan un perfil comparable de concentración en plasma.
- 45
- 50
- 55

Compendio de la invención

A la vista de lo anterior, la presente invención proporciona, según uno de sus aspectos, una forma de dosificación sólida que comprende partículas (A) que consisten en bardoxolona-metilo amorfo y un excipiente formador de vidrio, por la que la forma de dosificación se caracteriza por una única temperatura de transición vítrea, mezclada con (B) partículas de al menos un aglutinante hidrofílico seleccionado del grupo que consiste en: (1) polímeros hidrocarbonados que se producen de forma natural seleccionados de almidón y almidón pregelatinizado, (2) gelatina o gelatinas modificadas; (3) quitosán; (4) polímeros aniónicos seleccionados de homopolímeros de ácido acrílico reticulados con alil sacarosa o alil pentaeritritol, y (5) excipientes basados en celulosa. Ilustrativos de la clase de excipientes basados en celulosa adecuados son: hidroximetilcelulosa de alquilo C₃-C₁₀, por ej., metilcelulosa, etilcelulosa, propilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y arilhidroximetilcelulosa y arilhidroximetil celulosa sustituida.

En una realización de la invención, las partículas (A) están comprendidas de una dispersión sólida de bardoxolona-metilo amorfo en una matriz vítrea, que se puede obtener, por ejemplo, como el producto de un proceso que comprende secar por pulverización una mezcla de bardoxolona-metilo y un copolímero de ácido metacrílico. Tal secado por pulverización puede implicar, por ejemplo, usar una mezcla 4:6 de bardoxolona-metilo y un copolímero de ácido metacrílico.

De acuerdo con esta invención, la proporción del aglutinante hidrófilo en una forma de dosificación sólida como se describe en la presente memoria puede estar entre aproximadamente 1% y aproximadamente 40% (peso/peso) de la formulación total, por ejemplo, entre aproximadamente 2% y aproximadamente 20% (peso/peso), aproximadamente 4% y aproximadamente 10% (peso/peso), aproximadamente 5% y aproximadamente 7,5% (peso/peso), o aproximadamente 7% y aproximadamente 7,5% (peso/peso) o aproximadamente 7% (peso/peso) de la formulación total.

Las formulaciones de la presente invención presentan perfiles de C_{max} modificados con relación a formulaciones que carecen de agentes aglutinantes hidrófilos. Más particularmente, una formulación de la invención produce una C_{max} significativamente menor que la que se obtiene con una formulación comparable que contiene la dispersión amorfa pero que carece del agente aglutinante hidrófilo. La formulación de la invención mantiene la ventaja de mayor biodisponibilidad oral en comparación con formulaciones basadas en la forma cristalina de bardoxolona-metilo.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una representación gráfica de los datos de biodisponibilidad obtenidos mediante la administración oral en dosis única de diferentes formulaciones de RTA-402 a monos cynomolgus.

La Figura 2 es una representación gráfica de datos farmacocinéticos comparativos obtenidos, usando monos cynomolgus, con diferentes formulaciones de RTA 402 que contienen 5,0% y 7,5% de hidroxipropilmetilcelulosa, respectivamente.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Los estudios preclínicos con diversas formulaciones que contienen una dispersión amorfa de bardoxolona-metilo (Forma B) indican que su biodisponibilidad oral mejorada se asoció con C_{max} significativamente incrementada con relación al material de la Forma A, así como con una curva de concentración total en plasma que difiere notablemente de la de la Forma A en dosis equivalentes. A la vista de la eficiencia significativa y excelente tolerabilidad obtenida con bardoxolona-metilo de la Forma A en estudios clínicos, los presentes inventores buscaron identificar una formulación que contenga una dispersión amorfa de bardoxolona-metilo que mantendría la ventaja de biodisponibilidad oral mejorada al tiempo que produzca una curva de concentración en plasma que se asemeje más estrechamente a la asociada con la Forma A. Esto proporcionaría mayor confianza de que el perfil de eficiencia y tolerabilidad de esta formulación en estudios clínicos subsiguientes sería consistente con lo que se observa en los estudios que usan el material de la Forma A.

En virtud de esta investigación, los presentes inventores descubrieron una formulación modificada de una dispersión sólida de bardoxolona-metilo, que contenía como aditivo uno o más agentes aglutinantes hidrófilos, por ejemplo aglutinantes basados en celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, mostraba las propiedades deseadas. Se cree que estos agentes aglutinantes hidrófilos modulan la velocidad de disolución, proporcionando no solo biodisponibilidad oral que es varias veces mayor que la del material de la Forma A sino también, después de la dosificación oral, una C_{max} menor que las formulaciones anteriores de la Forma B. En consecuencia, una formulación de la invención produce una curva de concentración total en plasma (PCC) que se asemeja más estrechamente a la PCC asociada con material de la Forma A.

En estudios con animales, las formulaciones basadas en una dispersión sólida micronizada de la Forma B mezclada con aglutinante hidrófilo mostraron valores de C_{max} significativamente mayores con relación a formulaciones que contienen dosis equivalentes de bardoxolona-metilo cristalino. Por tanto, la adición del aglutinante hidrófilo no invalida la biodisponibilidad superior de tales formas amorfas de bardoxolona-metilo, en comparación con las formas cristalinas.

Resultados cualitativamente similares deberían corresponder también a una formulación, según la invención, de partículas de la Forma B pura mezcladas con partículas de un aglutinante hidrófilo. En este contexto, "pura" connota la presencia de bardoxolona-metilo amorfo libre de cualquier material, incluyendo un excipiente, que pueda afectar a las propiedades farmacéuticas del fármaco. Este uso de "pura" se propone para no denotar pureza absoluta; más bien, concuerda con el patrón normal de pureza aceptable para un agente farmacéutico. Una frase sinónima a este respecto califica las partículas de una formulación de la invención como "que consisten esencialmente en" la Forma B. En una dispersión sólida que está compuesta por la Forma B, un excipiente formador de vidrio constituye un porcentaje significativo del material total y es importante al determinar las propiedades farmacológicas totales.

Cada forma no cristalina de bardoxolona-metilo, ya sea la Forma B pura o una dispersión sólida que contiene la Forma B combinada con un excipiente formador de vidrio, se caracteriza por una temperatura de transición vítrea (T_g) única, que se puede medir mediante calorimetría diferencial de barrido. Cada forma no cristalina de bardoxolona-metilo tiene también un pico de halo ancho, característico, observado por difracción de rayos X de polvo (XRPD), que es indicativo de la presencia de una forma amorfa.

Una dispersión sólida de bardoxolona-metilo utilizada de acuerdo con un aspecto de la presente invención se puede producir con cualquiera de diversos materiales formadores de vidrio, usados como excipientes. Así, una realización de la invención es una formulación en la cual se mezclan partículas de esta dispersión sólida de bardoxolona-metilo con partículas de un aglutinante hidrófilo, opcionalmente con partículas de otros excipientes. La mezcla resultante, cuando se administra a un sujeto mediante dosificación oral u otro medio, produce una curva modificada de concentración en plasma en comparación con formulaciones que contienen la misma cantidad de la dispersión sólida de bardoxolona-metilo pero que carecen del aglutinante hidrófilo.

Esta curva de concentración en plasma modificada se caracteriza por una menor C_{max} con relación a la formulación que carece del aglutinante hidrófilo. Por el mismo motivo, la mezcla de partículas de bardoxolona-metilo de la Forma B pura con partículas de un agente aglutinante hidrófilo, de acuerdo con otro aspecto de la invención, produce efectos similares en la curva de concentración en plasma. Se manifiesta una menor C_{max} , es decir, con relación a una formulación equivalente que carece del aglutinante hidrófilo.

Se puede usar una variedad de técnicas preparativas para producir dispersiones sólidas de bardoxolona-metilo amorfo, de acuerdo con esta invención. En este aspecto, por ejemplo, es adecuada una variedad de métodos térmicos convencionales (por ejemplo, extrusión de masa fundida caliente), métodos con disolventes, y métodos térmicos/con disolventes (por ejemplo, secado por pulverización o revestimiento en lecho fluidizado de gránulos).

También son adecuadas de acuerdo con la invención las relaciones de bardoxolona-metilo, el ingrediente activo, al excipiente formador de vidrio que son diferentes de la relación 4:6 referida más adelante. Como una función del excipiente formador de vidrio y la metodología de producción empleada, las relaciones adecuadas pueden variar de forma significativa, que varían, por ejemplo, entre aproximadamente 1:19 y aproximadamente 2:1.

Como se ha indicado anteriormente, son adecuados cualquiera de una variedad de excipientes formadores de vidrio para usar en la invención, siempre que los excipientes dados puedan formar una matriz sólida vítrea, que tiene una temperatura de transición vítrea (T_g). Ilustrativos de estos excipientes son derivados de ácido acrílico y otros polímeros sintéticos (por ejemplo, poli(vinilpirrolidona) y copovidona), sales de ácidos orgánicos, y proteínas y péptidos (por ejemplo, albúmina y poli(alanina)).

Se puede administrar una forma de dosificación sólida de la invención mediante una dosificación diferente a la oral. Estas otras rutas adecuadas de administración incluyen, pero no se limitan a, administración nasal, pulmonar, transmucosa y transdérmica.

Las dispersiones sólidas de bardoxolona-metilo (amorfo) de la Forma B según se reivindican han mostrado una biodisponibilidad oral superior en comparación con las formulaciones que contienen bardoxolona-metilo de la Forma B pura (datos no mostrados). Aún así, ambos tipos de material amorfo han mostrado una biodisponibilidad oral notablemente mejorada en comparación con las formas cristalinas de bardoxolona-metilo. Por consiguiente, la presente invención abarca, en uno de sus aspectos, una formulación que contiene bardoxolona-metilo de la Forma B pura mezclado con uno o más agentes aglutinantes hidrófilos, de modo que la mezcla alcanza un perfil de concentración total en plasma similar a las formulaciones ejemplificadas más adelante. Tal mezcla no produce una dispersión sólida, independientemente de si el aglutinante hidrófilo pueda servir como un excipiente formador de vidrio en otro contexto. Esto es así porque el proceso de mezcla de acuerdo con la invención no implica etapas, por ejemplo, de disolver ambos materiales en un disolvente y después secar por pulverización, que se requieren para la formación de una dispersión sólida.

Una formulación que contiene bardoxolona-metilo de la Forma B pura, de acuerdo con la invención, puede requerir diferentes proporciones de aglutinante hidrófilo a ingrediente activo, en comparación con una formulación que contiene una dispersión sólida de la Forma B, con el fin de alcanzar el perfil deseado de concentración en plasma. Por ejemplo, se podría requerir una menor cantidad de aglutinante hidrófilo frente a ingrediente activo para compensar la menor biodisponibilidad del material de la Forma B pura, con relación a una dispersión sólida que contiene una cantidad comparable del material de la Forma B, como se ha descrito anteriormente. De manera más

general, se pueden requerir ya sea menores o mayores proporciones de aglutinante(s) hidrófilo(s) a ingrediente activo para lograr los resultados deseados con el material de la Forma B pura, dependiendo de la naturaleza del agente aglutinante hidrófilo o agentes utilizados y los efectos de otros excipientes que pueden estar presentes en la formulación.

5 Una forma de dosificación de la invención contiene normalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de bardoxolona-metilo amorfo. En este respecto, una cantidad que es "terapéuticamente eficaz" es suficiente para activar la ruta de señalización de Nrf2 en las células sanguíneas circulantes. Ver Ichikawa et al, (2009) PloS One, 4 (12):e8391. De manera más general, se puede determinar empíricamente una cantidad terapéuticamente eficaz, por referencia a los parámetros clínicos de un paciente.

10 Para ilustrar la invención, se prepararon composiciones que contienen bardoxolona-metilo amorfo como una dispersión secada por pulverización (SDD). Una dispersión sólida de la Forma B, cada una de las composiciones de SDD se produjo secando por pulverización disoluciones que contenían una relación 4:6 de bardoxolona-metilo (Forma B) a un excipiente formador de vidrio, copolímero de ácido metacrílico Tipo C, USP. Se preparó una formulación mezclando las partículas resultantes de una SDD dada con un agente aglutinante hidrófilo, tal como
15 hidroxipropilmetilcelulosa, junto con otros excipientes, como se muestra más adelante en la Tabla 1, seguido por compactación con rodillo de la mezcla, molienda y encapsulación de los gránulos así obtenidos.

En términos generales, el producto final de este procedimiento ilustrativo era una mezcla en forma granular, conteniendo cada gránulo (i) partículas que consisten en bardoxolona-metilo amorfo y un excipiente formador de vidrio, (ii) particular del(de los) aglutinante(s) hidrófilo(s), aglutinantes seleccionados del grupo que consiste en : (1)
20 polímeros hidrocarbonados que se producen de forma natural seleccionados de almidón y almidón pregelatinizado, (2) gelatina o gelatinas modificadas; (3) quitosán; (4) polímeros aniónicos seleccionados de homopolímeros de ácido acrílico reticulados con alil sacarosa o alil pentaeritritol, y (5) excipientes basados en celulosa seleccionados del grupo que consiste en hidroximetilcelulosa de alquilo C₃-C₁₀, arilhidroximetilcelulosa y arilhidroximetil celulosa sustituida y (iii) partículas de los otros excipientes. Se podría usar un procedimiento análogo, variando la naturaleza
25 del material de partida, es decir, la Forma B pura mejor que una dispersión sólida que contiene la Forma B, para producir una mezcla de forma granular. En este caso, cada gránulo contendría (1) partículas que consisten en bardoxolona-metilo amorfo y un excipiente formador de vidrio, (2) partículas del(de los) aglutinante(s) hidrófilo(s), y (3) partículas de cualquier otro excipiente.

Como se muestra en la Tabla 1, la referencia "formulación #1" (identificada en la Figura 1 como "Eudragit SDD" contenía copovidona, un agente de disgregación. Se produjeron modificaciones de la formulación de referencia, no conteniendo cada modificación copovidona y contenían de 0% a 40% en peso de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), un representante de la subclase de aglutinantes hidrófilos a base de celulosa. Los porcentajes de los excipientes lactosa y celulosa microcristalina se ajustaron en consecuencia a la baja (Tabla 1).

35 Tabla 1. Composición de la formulación de control y modificaciones de la formulación que contienen hidroxipropilmetilcelulosa

Componentes	#1	#2	#3	#4	#5
Bardoxolona-metilo (SDD)	12,50%	12,50%	12,50%	12,50%	12,50%
Celulosa microcristalina	20,00%	29,00%	24,00%	29,20%	22,50%
Monohidrato de lactosa	53,50%	53,50%	53,50%	33,30%	20,00%
Copovidona XL	9,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Laurilsulfato sódico	3,00%	3,00%	3,00%	3,00%	3,00%
Dióxido de silicio coloidal	1,00%	1,00%	1,00%	1,00%	1,00%
Estearato magnésico	1,00%	1,00%	1,00%	1,00%	1,00%
HPMC	0,00%	0%	5,00%	20,00%	40,00%
Total	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

La Tabla 2 detalla los constituyentes de cápsulas que contienen 50 mg de ingrediente activo, bardoxolona-metilo (Forma A) cristalino micronizado. En la Tabla 3 esta formulación se indica como "CTM".

Tabla 2. - Composición de cápsulas de bardoxolona-metilo que contienen la forma cristalina micronizada de la sustancia farmacéutica

Identidad	% peso/peso	mg por cápsula
Bardoxolona-metilo (micronizado)	18,18	50,0
Celulosa microcristalina	18,55	51,0
Almidón pregelatinizado	53,45	147,0
Copovidona	8,72	24,0
Dióxido de silicio coloidal	0,55	1,5
Estearato magnésico	0,55	1,5
Contenidos totales de la cápsula	100,00	275 mg

5 Se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos en monos cynomolgus ayunados, con una masa corporal media de 3 Kg. En los animales tratados con las formulaciones mostradas en la Tabla 1, se administró una sola cápsula por sonda oral. En animales tratados con la forma cristalina micronizada como se muestra en la Tabla 2, se administraron dos cápsulas por sonda oral. La dosificación de la formulación de referencia y modificaciones de la formulación presentadas en la Tabla 1 fue aproximadamente 10,0 mg/kg, mientras que la dosificación de la composición de formulación que contenía la forma cristalina micronizada del fármaco fue 33,3 mg/kg.

10 Se extrajo sangre de cada animal en los puntos temporales indicados en la Figura 1, y cada muestra se cuantificó para el contenido de bardoxolona-metilo, usando un método validado del ensayo bio-analítico por LC/MS/MS. Los datos farmacocinéticos obtenidos se presentan en la Tabla 3.

15 **Tabla 3. Estimaciones de parámetros farmacocinéticos de sangre obtenida después de administración oral de cápsula de 10 mg/kg de RTA 402 para cada formulación Eudragit investigada y 33 mg/kg de RTA 402 cristalino (Forma A) CTM [media (n=5); estimaciones de parámetros farmacocinéticos generados mediante análisis no compartimental (software WinNonlin*** versión 5.2)**

Formulación de dosis oral de RTA 402	ID en Tabla 1	C _{max} ng/ml	T _{max} h	Cl/F L/h/kg	Cl L/h/kg	V _z /F L/kg	V _z L/kg	T _{1/2} h	AUC _{0→72h}	%F
Eudragit SDD, 0 % de HPMC	#2	27,6	6,00	25,3	3,9	467	71	12,9	433	15,2
Eudragit SDD, 5 % de HPMC	#3	22,4	5,60	29,6	3,5	529	63	12,4	339	11,9
Eudragit SDD, 20 % de HPMC	#4	11,4	6,40	45,5	3,7	883	72	13,6	230	8,1
Eudragit SDD, 40 % de HPMC	#5	16,0	10,00	36,7	3,9	797	84	15,3	297	10,5
Eudragit SDD, control	#1	34,8	4,00	23,6	3,7	455	71	13,4	444	15,6
CTM cristalino, micronizado (Forma A)	NA	10,2	12,00	126,6	3,5	2706	76	14,8	258	2,8

CTM: Material de ensayo clínico, HPMC: hidroxipropilmetilcelulosa, ND: no determinado, SDD: dispersión secada por pulverización

Parámetros farmacocinéticos definidos:

20 C_{max} concentración máxima observada; T_{max}, tiempo de concentración máxima observada alcanzada; Cl/F, aclaramiento oral aparente que asume 100% de biodisponibilidad del fármaco; Cl, aclaramiento total corporal del fármaco corregido por la fracción de fármaco absorbido; V_z/F, volumen de distribución de fármaco asumiendo 100 % de biodisponibilidad del fármaco, calculado a partir de la fase terminal; V_z, volumen de distribución de fármaco corregido por la fracción de fármaco absorbido y calculado a partir de la fase terminal; T_{1/2}, semivida farmacológica estimada del fármaco, AUC_{0-h}, es el área estimada del fármaco bajo la curva desde el tiempo cero hasta 72 horas del muestreo sanguíneo; % de F, porcentaje de fármaco absorbido en relación con la administración intravenosa.

25

La Figura 1 muestra que el uso de HPMC en una SDD que contiene bardoxolona-metilo de la Forma B (denominada "RTA 402") altera el perfil farmacocinético in vivo del fármaco. Por ejemplo, el incremento de las concentraciones de HPMC disminuye la concentración sanguínea media de RTA 402 alcanzada a partir de una dosis determinada. Por

tanto, una concentración de HPMC de 20% peso/peso disminuyó la Cmax en >50%, en comparación con un control.

Sobre la base del rendimiento de la formulación de HPMC al 5%, descrita anteriormente, se llevaron a cabo estudios de disolución in vitro con formulaciones de la Forma B con 2,5%, 5,0%, o 7,5% de HPMC, como se muestra en la tabla a continuación. Los resultados de estos estudios sugirieron que mayores porcentajes de HPMC se asociaron con velocidades más lentas de disolución.

5

Componentes	HPMC 2,5	HPMC 5,0	HPMC 7,5
SDD de bardoxolona-metilo	12,50%	12,50%	12,50%
Celulosa microcristalina	30,00%	30,00%	30,00%
Monohidrato de lactosa	50,00%	47,50%	45,00%
Copovidona XL	0,00%	0,00%	0,00%
Laurilsulfato sódico	3,00%	3,00%	3,00%
Dióxido de silicio coloidal	1,00%	1,00%	1,00%
Estearato magnésico	1,00%	1,00%	1,00%
HPMC	2,5%	5,00%	7,50%
Total	100,00%	100,00%	100,00%

A la vista de estos resultados, las formulaciones de HPMC al 5,0% y 7,5% se seleccionaron para estudios farmacocinéticos comparativos en monos cynomolgus, con un control en forma de formulación de bardoxolona de la Forma A, micronizada, cristalina, descrita en la Tabla 2. Cada una de las formulaciones de HPMC/Forma B se administró en cápsulas, mediante sonda oral, en dosis de 30 mg ó 10 mg. La formulación de control de la Forma A se administró a una dosis de 100 mg. En la Figura 2 se muestran los resultados (concentración en plasma sanguíneo de RTA 402 frente al tiempo).

10

También se preparó una formulación de HPMC que contenía bardoxolona-metilo de la Forma B para estudios clínicos humanos. Se formularon cápsulas de bardoxolona-metilo con 15 mg de concentración. La Tabla 4 representa los componentes usados por cápsula. La Tabla 5 presenta la composición en porcentajes.

15

Como se ha descrito anteriormente, la SDD contenía 40% de ingrediente farmacéutico activo (API) de bardoxolona-metilo. Como resultado, el uso de 37,5 mg de SDD por cápsula dio por resultado 15 mg de bardoxolona-metilo por cápsula.

En las Tablas 4 y 5, "SMCC" denota celulosa microcristalina silicificada, un excipiente coprocesado constituido por excipientes farmacopeicos. SMCC figura en la Guía de Ingredientes Inactivos de la FDA.

20

Tabla 4.- Fórmula de lote para cápsulas de bardoxolona-metilo de 15 mg de concentración por cápsula

Ingredientes:	15 mg mg/Cápsula
SDD de RTA-402 (Dispersión al 40% de API)	37,5
SMCC (90LM)	120
Lactosa monohidratada	135
Hidroxipropilmetilcelulosa	22,5
Dióxido de silicio coloidal	3
Estearato magnésico	3
Laurilsulfato sódico	9
Peso total de relleno de cápsula:	330 mg
Tamaño de cápsula	#1

Tabla 5.- Fórmula de lote para cápsulas de bardoxolona-metilo de 15 mg de concentración en porcentajes

Ingredientes:	15 mg mg/Cápsula
SDD de RTA-402 (Dispersión al 40% de API)	11,36%
SMCC (90LM)	36,36%
Lactosa monohidratada	40,91%
Hidroxipropilmetilcelulosa	6,82%
Dióxido de silicio coloidal	0,91%
Estearato magnésico	0,91%
Laurilsulfato sódico	2,73%
Total	100,00%

5 Para demostrar que las formulaciones de la Forma B de la presente invención pueden mantener alta biodisponibilidad y lograr la PCC deseada en humanos, se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos clínicos en voluntarios sanos. Los voluntarios recibieron una sola dosis de 150 mg de bardoxolona-metilo cristalino (Forma A; 3 cápsulas de 50 mg) o 30 mg de bardoxolona-metilo amorfo (Forma B; 2 cápsulas de 15 mg). Se tomaron posteriormente muestras sanguíneas repetidas y se analizaron para concentraciones del fármaco en plasma. Después de un período de lavado de 10 días, a cada paciente se le dio la forma del fármaco que no se administró por primera vez. Se midió un perfil de concentración en plasma nuevamente para cada paciente después del 10 segundo tratamiento.

Tabla 6. Compendio de parámetros farmacocinéticos de los ensayos clínicos

Paciente entrada no.	Período de tratamiento	Forma de dosis	Dosis (mg)	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	C _{48 h} (ng)mL)	AUC _{0-48 h} (ng*h/mL)
101	1	Cristalina	150	30,0	1,89	1,31	61,0
102	2			24,0	1,89	1,57	51,6
103	2			24,0	1,10	0,59	31,9
104	1			30,0	2,19	0,87	51,7
105	1			24,0	0,73	0,30	22,5
106	2			48,0	0,79	0,79	22,7
	Media			30,0	1,43	0,91	40,2
	SD			9,3	0,63	0,47	16,6
	CV(%)			31,0	44,28	51,50	41,3
101	2	Amorfa	30	4,0	1,79	0,24	29,1
102	1			4,0	5,03	0,25	37,9
103	1			2,0	3,83	0,27	49,1
104	2			8,0	3,43	0,47	55,4
105	2			2,0	1,98	0,15 ^a	19,2
106	1			2,0	4,13	0,25	30,9
	Media			3,6	3,68	0,28	38,5
	SD			2,6	1,12	0,12	14,4
	CV(%)			72,4	30,38	42,13	37,4

^a menor que el límite de detección

Como se muestra en la Tabla 6, la formulación de la Forma B mostró mayor biodisponibilidad mientras que se logró un perfil de exposición total similar a la formulación cristalina como se mide por los valores de la AUC de 48 horas.

15 En las composiciones ejemplares de la invención descritas anteriormente, la HPMC ilustra la subclase de

aglutinantes a base de celulosa, incluyendo otros derivados de celulosa sustituidos con alquilo(C₃-C₁₀) y arilo, que son para usar en este contexto. Esta subclase de la categoría más grande de agentes aglutinantes hidrófilos se ilustra también por metilcelulosa, etilcelulosa, propilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y acetato de celulosa.

- 5 Para los fines de la presente invención, como agentes aglutinantes se prefieren derivados de alquilcelulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, que está comercialmente disponible en diversos intervalos de peso molecular. También se pueden usar otros agentes aglutinantes hidrófilos, tales como (a) polímeros hidrocarbonados que se producen de forma natural, seleccionados de almidón y almidón pregelatinizado; (b) polímeros aniónicos, seleccionados de homopolímeros de ácido acrílico reticulados con alil sacarosa o alil pentaeritritol; (c) gelatina o
10 gelatinas modificadas; y (d) quitosán.

Sin estar ligados a ningún mecanismo o teoría particular, los presentes inventores creen que los diversos agentes aglutinantes hidrófilos analizados anteriormente alteran el perfil farmacocinético del bardoxolona-metilo amorfo de al menos tres maneras, contribuyendo cada una a una disolución más lenta. Primero, el(los) material(es) hidrófilo(s), ilustrado(s) por HPMC, sirve(n) como aglutinante(s) durante el proceso de compactación por rodillo, como se ha
15 descrito anteriormente, para retener conjuntamente las partículas resultantes y para formar una unión más fuerte entre estas partículas primarias. En consecuencia, durante la disolución los gránulos formados por la compactación por rodillo se disgregan más lentamente de lo que sería en caso contrario. Segundo, durante la disolución el agente o agentes aglutinantes forman un gel viscoso que se adhiere a las partículas que contienen la Forma B (y a los gránulos mismos) de forma conjunta, ralentizando aún más la disgregación. Tercero, el gel viscoso mencionado
20 anteriormente incrementa la viscosidad local en presencia del medio de disolución. El incremento de la viscosidad local ralentiza la difusión del fármaco y, por tanto, la disolución también.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación sólida que comprende (A) partículas que consiste en bardoxolona-metilo amorfo y un excipiente formador de vidrio, por el que la forma de dosificación se caracteriza por una única temperatura de transición vítrea, mezcladas con
- 5 (B) partículas de al menos un aglutinante hidrófilo seleccionado del grupo que consiste en:
- (1) polímeros hidrocarbonados que se producen de forma natural seleccionados de almidón y almidón pregelatinizado;
- (2) gelatina o gelatinas modificadas;
- (3) quitosán;
- 10 (4) polímeros aniónicos seleccionados de homopolímeros de ácido acrílico reticulados con alil sacarosa o alil pentaeritritol, y
- (5) excipientes basados en celulosa seleccionados del grupo que consisten en hidroximetilcelulosa de alquilo C₃-C₁₀, arilhidroximetilcelulosa y arilhidroximetil celulosa sustituida.
2. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, en donde el aglutinante hidrófilo es un excipiente a base de celulosa.
- 15 3. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, en donde dichas partículas (A) son una dispersión sólida de bardoxolona-metilo amorfo en una matriz vítrea.
4. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, en donde dichas partículas (A) son el producto de un proceso que comprende secar por pulverización una mezcla de bardoxolona-metilo y un copolímero de ácido metacrílico.
- 20 5. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 4, en donde dicho proceso comprende secar por pulverización una mezcla 4:6 de bardoxolona-metilo y un copolímero de ácido metacrílico.
6. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, en donde el excipiente a base de celulosa es una hidroximetilcelulosa de alquilo C₃-C₁₀ seleccionada del grupo que consiste en metilcelulosa, etilcelulosa, propilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y acetato de celulosa
- 25 7. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, en donde el aglutinante hidrófilo es un polímero hidrocarbonado que se produce de forma natural seleccionado de almidón y almidón pregelatinizado.
8. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, en donde el aglutinante hidrófilo es un polímero aniónico seleccionado de homopolímeros de ácido acrílico reticulados con alil sacarosa o alil pentaeritritol.
- 30 9. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1, en donde la proporción de aglutinante hidrófilo está entre 1% y 40% (peso/peso) de la formulación total.
10. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 9, en donde la proporción de aglutinante hidrófilo está entre 2% y 20% (peso/peso) de la formulación total.
11. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 9, en donde la proporción de aglutinante hidrófilo está entre 4% y 10% (peso/peso) de la formulación total.
- 35 12. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 9, en donde la proporción de aglutinante hidrófilo está entre 5% y 7,5% (peso/peso) de la formulación total.
13. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 9, en donde la proporción de aglutinante hidrófilo está entre 7% y 7,5% (peso/peso) de la formulación total.
- 40 14. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 9, en donde la proporción de aglutinante hidrófilo es 7% (peso/peso) de la formulación total.

Figura 1

Formulaciones (5) SDD Eudragit de RTA 402 de 10 mg/kg frente a 33 mg/kg de RTA 402, Exposición en Sangre de Monos Cynomolgus después de Administraciones Capsulares Orales Unicas (n=5)

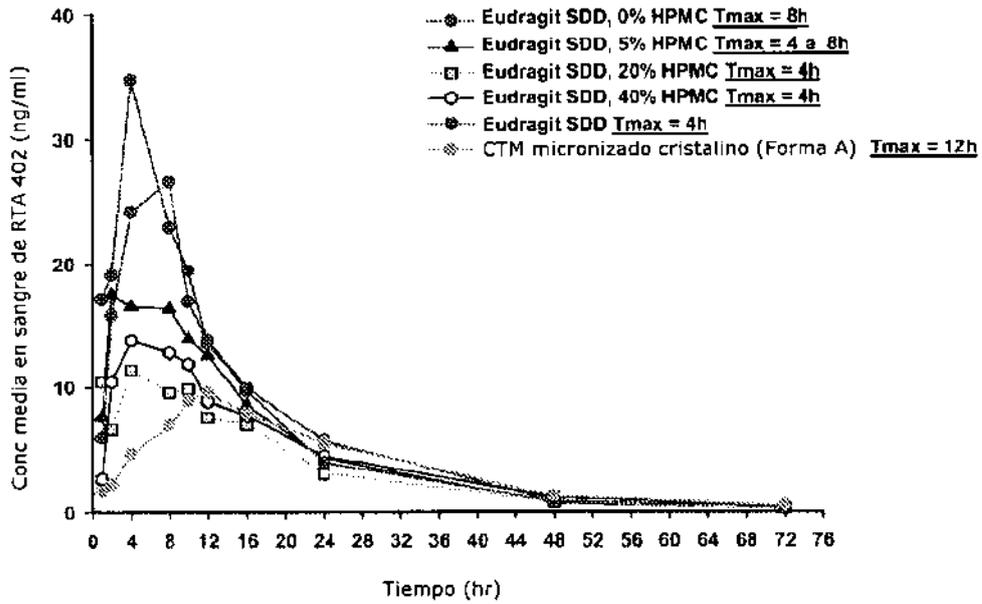


Figura 2

Formulaciones SDD Eudragit de RTA 402 al 5% y HPMC al 7,5% frente a RTA 402 Cristalino (Forma A), Exposición en Sangre de Monos Cynomolgus después de Una Administración Capsular Oral Unica (n=8) 1183-057 MPI (RTA 402-P-0904)

