

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 737 955**

51 Int. Cl.:

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 9/51 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.02.2016 PCT/IB2016/050672**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.08.2016 WO16128891**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2016 E 16705303 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 3256108**

54 Título: **Complejos de acetato de abiraterona, proceso para la preparación de los mismos y composiciones farmacéuticas que los contienen**

30 Prioridad:

09.02.2015 HU P1500055

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

17.01.2020

73 Titular/es:

**DRUGGABILITY TECHNOLOGIES IP HOLDCO LIMITED (100.0%)
Tower Business Centre, Tower Street
Swatar, BKR 4013, MT**

72 Inventor/es:

**ANGI, RÉKA;
JORDÁN, TAMÁS;
BASA-DÉNES, ORSOLYA;
SOLYMOSI, TAMÁS;
ÖTVÖS, ZSOLT;
GLAVINAS, HRISTOS y
FILIPCSEI, GENOVÉVA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 737 955 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

Complejos de acetato de abiraterona, proceso para la preparación de los mismos y composiciones farmacéuticas que los contienen

5

Campo de la invención

La invención se refiere a un complejo estable con un tamaño de partícula controlado, una solubilidad aparente aumentada y una velocidad de disolución aumentada que comprende acetato de abiraterona como compuesto activo, que resulta útil en el tratamiento de un determinado tipo de cáncer de próstata que se ha propagado a otras partes del cuerpo. El acetato de abiraterona se podría usar en las fases iniciales del cáncer de próstata y el cáncer de mama avanzado. Más específicamente, el complejo de la presente invención posee una solubilidad aparente aumentada y no presenta ningún efecto alimentario positivo que permita una reducción significativa de la dosis y el abandono del requisito de ingerir el fármaco con el estómago vacío. La invención también se refiere a métodos de formulación y fabricación de complejos de acuerdo con la invención, composiciones farmacéuticas que los contienen, sus usos y métodos de tratamiento que usan el complejo y sus composiciones.

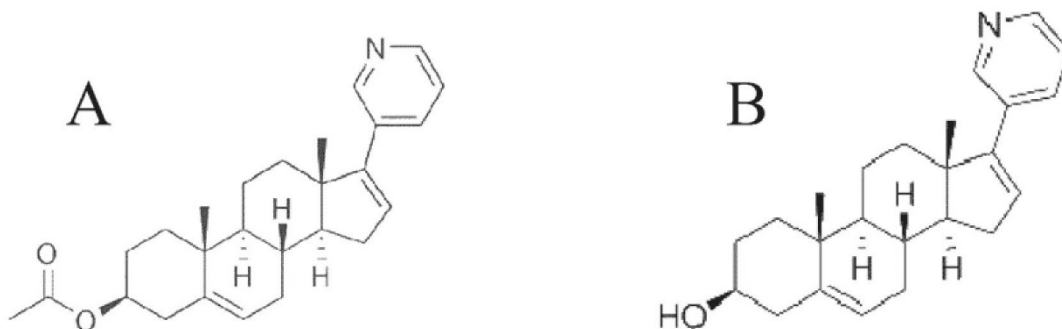
15

Antecedentes de la invención

20

La abiraterona es un inhibidor potente y selectivo de la CYP17 (17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa). Como la abiraterona estaba poco biodisponible y también era susceptible a la hidrólisis por esterasas, se desarrolló un profármaco. Se encontró que el acetato de abiraterona (A) era resistente a las esterasas y se desacetilaba rápidamente a abiraterona (B) *in vivo*, lo que dio como resultado una potente inhibición de la CYP17. El acetato de abiraterona se denomina químicamente como acetato de (3 β)-17-(3-piridinil) androsta-5,16-dien-3-ilo y su estructura es:

25



30

El acetato de abiraterona es un polvo de color blanco a blanquecino, no higroscópico y cristalino. Su fórmula molecular es C₂₆H₃₃NO₂ y tiene un peso molecular de 391,55. El acetato de abiraterona es un compuesto lipófilo con un coeficiente de reparto de octanol-agua de 5,12 (Log P) y es prácticamente insoluble en agua. El pKa del nitrógeno aromático es de 5,19.

35

Los principios inactivos en los comprimidos de Zytiga® son dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona y lauril sulfato sódico. Cada comprimido de Zytiga® contiene 250 mg de acetato de abiraterona.

40

El acetato de abiraterona (ZYTIGA) se convierte *in vivo* en abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos, que inhibe la 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17). Esta enzima se expresa en los tejidos tumorales testiculares, suprarrenales y prostáticos y se requiere para la biosíntesis de andrógenos.

45

La CYP17 cataliza dos reacciones secuenciales: 1) la conversión de pregnenolona y progesterona en sus derivados de 17 α -hidroxi mediante la actividad de la 17 α -hidroxilasa y 2) la posterior formación de deshidroepiandrosterona (DHEA en inglés) y androstenodiona, respectivamente, mediante la actividad de la C17,20 liasa. La DHEA y la androstenodiona son andrógenos y son precursores de la testosterona. La inhibición de la CYP17 mediante abiraterona también puede dar como resultado una producción de mineralocorticoides aumentada por las glándulas suprarrenales.

50

El carcinoma prostático sensible a los andrógenos responde al tratamiento que disminuye los niveles de andrógenos. Las terapias de privación de andrógenos, tales como el tratamiento con agonistas de GnRH o la orquiectomía, disminuyen la producción de andrógenos en los testículos, pero no afectan a la producción de andrógenos por las glándulas suprarrenales o en el tumor.

55

El acetato de abiraterona disminuyó la testosterona en suero y otros andrógenos en pacientes en el ensayo clínico de fase 3 controlado con placebo. No resulta necesario controlar el efecto de la abiraterona sobre los niveles en suero de testosterona.

Se pueden observar cambios en los niveles en suero de antígeno específico de próstata (PSA en inglés), pero no se ha demostrado que se correlacionen con el beneficio clínico en pacientes individuales.

5 Después de la administración de acetato de abiraterona, se ha estudiado la farmacocinética de la abiraterona y el acetato de abiraterona en sujetos sanos y en sujetos con cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC en inglés) metastásico. *In vivo*, el acetato de abiraterona se convierte en abiraterona. En estudios clínicos, las concentraciones en plasma de acetato de abiraterona estaban por debajo de los niveles detectables (< 0,2 ng/ml) en > 99 % de las muestras analizadas.

10 Después de la administración oral de acetato de abiraterona a pacientes con CRPC metastásico, el tiempo medio para alcanzar las concentraciones máximas en plasma de abiraterona es de 2 horas. La acumulación de abiraterona se observa en estado estable, con una exposición 2 veces mayor (AUC en estado estable) en comparación con una dosis única de 1.000 mg de acetato de abiraterona.

15 A la dosis de 1.000 mg diarios en pacientes con CRPC metastásico, los valores en estado estable (media \pm DT) de $C_{m\acute{a}x}$ fueron de 226 ± 178 ng/ml y de AUC fueron de 993 ± 639 ng*h/ml. No se observó una desviación importante de la proporcionalidad de la dosis en el intervalo de dosis de 250 mg a 1.000 mg. Sin embargo, la exposición no aumentó de manera significativa cuando la dosis se duplicó de 1.000 a 2.000 mg (aumento del 8 % en el AUC media).

20 La exposición sistémica a la abiraterona aumenta cuando el acetato de abiraterona se administra con alimento. La $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{0-\infty}$ de la abiraterona fueron aproximadamente 7 y 5 veces mayor, respectivamente, cuando se administró acetato de abiraterona con una comida baja en grasa (7 % de grasa, 300 calorías), y aproximadamente 17 y 10 veces mayor, respectivamente, cuando se administró acetato de abiraterona con una comida alta en grasa (57 % de grasa, 825 calorías). Dada la variación normal en el contenido y composición de las comidas, la ingesta de Zytiga® con las comidas tiene el potencial de dar como resultado exposiciones aumentadas y altamente variables. Por lo tanto, no se deben consumir alimentos durante al menos dos horas antes de que se ingiera la dosis de Zytiga® y durante al menos una hora después de que se ingiera la dosis de Zytiga®. Los comprimidos deben deglutirse enteros con agua.

30 La abiraterona está altamente enlazada (> 99 %) a las proteínas de plasma humano, la albúmina y la glucoproteína alfa-1-ácida. El volumen aparente de distribución en estado estable (media \pm DT) es de 19.669 ± 13.358 l. Los estudios *in vitro* muestran que, a concentraciones clínicamente relevantes, el acetato de abiraterona y la abiraterona no son sustratos de la glucoproteína P (P-gp) y que el acetato de abiraterona es un inhibidor de la P-gp. No se han realizado estudios con otras proteínas transportadoras.

35 Después de la administración oral de acetato de ^{14}C -abiraterona en forma de cápsulas, el acetato de abiraterona se hidroliza a abiraterona (metabolito activo). La conversión es probable a través de la actividad de la esterasa (las esterasas no se han identificado) y no está mediada por la CYP. Los dos metabolitos en circulación principales de la abiraterona en el plasma humano son el sulfato de abiraterona (inactivo) y el sulfato de abiraterona de N-óxido (inactivo), que representan aproximadamente el 43 % de la exposición cada uno. La CYP3A4 y la SULT2A1 son las enzimas implicadas en la formación de sulfato de abiraterona de N-óxido y la SULT2A1 está implicada en la formación de sulfato de abiraterona.

45 En pacientes con CRPC metastásico, la semivida terminal media de la abiraterona en plasma (media \pm DT) es de 12 ± 5 horas. Después de la administración oral de acetato de ^{14}C -abiraterona, aproximadamente el 88 % de la dosis radiactiva se recupera en heces y aproximadamente el 5 % en orina. Los principales compuestos presentes en las heces son acetato de abiraterona y abiraterona sin cambios (aproximadamente el 55 % y el 22 % de la dosis administrada, respectivamente).

50 La dosis habitual es de 4 comprimidos (1.000 mg) ingeridos conjuntamente una vez al día. Los comprimidos han de deglutirse con un vaso de agua con el estómago vacío. Los comprimidos han de ingerirse al menos una hora antes de la comida o al menos 2 horas después. La abiraterona ha de ingerirse con un esteroide denominado prednisolona para ayudar a reducir algunos de los efectos secundarios.

55 En los estudios clínicos, después de la administración oral de acetato de abiraterona, la abiraterona presentó una farmacocinética variable y un efecto alimentario positivo excepcionalmente grande. La $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{0-\infty}$ de la abiraterona (exposición) aumentaron hasta 17 y 10 veces más, respectivamente, cuando se administró una dosis única de acetato de abiraterona. Con el fin de controlar las concentraciones en plasma de abiraterona, se debe ingerir Zytiga® con el estómago vacío. No se deben consumir alimentos durante al menos dos horas antes de que se ingiera la dosis de Zytiga® y durante al menos una hora después de que se ingiera la dosis de Zytiga®. La dosis administrada también es muy grande y se ingiere 1 g una vez al día. Por lo tanto, la mejora de la biodisponibilidad oral del compuesto en estado de ayunas ofrecería dos ventajas: el abandono del requisito de ingerir el fármaco con el estómago vacío y una reducción significativa de la dosis. Basándose en el alcance del efecto alimentario de la fórmula usada actualmente, la eliminación total de la misma permitiría una reducción de 10 veces de la dosis.

65 Con el fin de superar los problemas asociados a las formulaciones de acetato de abiraterona convencionales anteriores y los sistemas de administración de fármacos disponibles, la fórmula de complejo novedosa del acetato de abiraterona

y los agentes complejantes y los excipientes farmacéuticamente aceptables se caracterizan por una solubilidad aparente aumentada, una disolución instantánea, un efecto alimentario reducido, lo que permite una reducción significativa de la dosis y el abandono del requisito de ingerir el fármaco con el estómago vacío.

5 Se han usado una diversidad de estrategias para intentar superar estos problemas, véanse, por ejemplo, los documentos CN101768199A, CN102558275A, WO2014083512A1, WO2014145813A1, CN102321142A, WO2014102833A2, WO2014009436A1, WO2014145813A1, WO2014009434A1, WO2009009132A1, WO2013164473A1, WO1995011914A1, CA2513746A1, WO2010078300A1, WO2014100418A2 y WO2014009437A1.

10 Una forma polimorfa de acetato de abiraterona de acuerdo con la solicitud de patente CN 102336801 A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X típico a 5,76°, 11,98°, 12,50°, 14,74°, 15,02°, 15,86°, 17,14°, 18,30°, 18,82°, 19,02°, 19,70°, 21,58°, 21,78°, 22,38°, 22,98°, 23,34° y 27,48° 2Θ y un espectro de absorción de infrarrojos a 2.937,73 cm^{-1} , 2.889,59 cm^{-1} , 2.855,6 cm^{-1} , 1.479,66 cm^{-1} , 1.437,34 cm^{-1} , 1.372,01 cm^{-1} , 1.245,41 cm^{-1} , 1.034,63 cm^{-1} , 962,33 cm^{-1} , 800,75 cm^{-1} y 713,79 cm^{-1} . El acetato de abiraterona presenta polimorfismo, la solicitud de patente CN101768199 desvela las formas de acetato de abiraterona A, B, C, D del acetato de abiraterona. El polimorfo A se caracteriza por picos de difracción de rayos X de polvo a valores 2Θ de 5,860°, 12,060°, 15,120°, 15,920°, 18,400°, 18,940°, 19,700°, 21,700°, 22,460°, 23,500°, 25,380°, 27,580°. El polimorfo B se caracteriza por picos de difracción de rayos X de polvo a valores 2Θ de 5,940°, 9,640°, 12,140°, 14,880°, 15,120°, 16,000°, 17,640°, 18,460°, 21,840°, 22,500°, 23,100°. El polimorfo C se caracteriza por picos de difracción de rayos X de polvo a valores 2Θ de los picos de difracción característicos correspondientes de 5,960°, 9,580°, 12,140°, 12,680°, 14,920°, 15,940°, 17,280°, 18,360°, 19,000°, 19,860°, 21,820°, 22,040°, 22,400°, 23,160°, 23,460°, 23,760°, 25,420°, 26,900°, 27,520°, 29,460° y 30,000°. La forma de cristal D se caracteriza por picos de difracción de rayos X de polvo a valores 2Θ de 5,860°, 12,040°, 14,800°, 15,100°, 15,920°, 17,580°, 18,400°, 19,100°, 19,740°, 21,680°, 22,380°, 23,500°, 29,500°, 36,780°. El cristal polimorfo α de acetato de abiraterona de acuerdo con la solicitud de patente CN 102558275 A se caracteriza por un espectro de infrarrojos que comprende picos de absorción característicos a 3.047 cm^{-1} , 2.937 cm^{-1} , 2.891 cm^{-1} , 2.855 cm^{-1} , 1.735 cm^{-1} , 1.560 cm^{-1} , 1.374 cm^{-1} , 1.245 cm^{-1} y 1.035 cm^{-1} .

25 El documento EP2813212 describe la preparación de nanofármacos incorporados en nanofibras poliméricas mediante un enfoque de electrohilado.

Breve descripción de la invención

35 1. Un complejo estable con características fisicoquímicas mejoradas y un rendimiento biológico potenciado que comprende

- a) acetato de abiraterona como compuesto activo; o una combinación de compuestos activos, incluyendo acetato de abiraterona;
- 40 b) al menos un agente complejante elegido de glicéridos de polietilenglicol compuestos de mono, di y triglicéridos y mono y diésteres de polietilenglicol, hidroxipropilcelulosa, poloxámeros, copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, polietilenglicol, poli(2-etil-2-oxazolona), polivinilpirrolidona, copolímeros de bloques basados en óxido de etileno y óxido de propileno, poli(ácido maleico/metil vinil éter), copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, hidroxiestearato de polioxilo 15, copolímero de bloques de óxido de etileno/óxido de propileno, copolímero de injerto de alcohol de polivinilo-polietilenglicol y d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinato;
- 45 c) desoxicolato sódico como excipiente farmacéuticamente aceptable;

en donde dicho complejo consiste en partículas esféricas y en donde dicho complejo tiene un tamaño de partícula, que es menor de 600 nm, y posee una o más de las siguientes características:

- 50 - es instantáneamente redispersable en medios fisiológicos relevantes;
- tiene una velocidad de disolución aumentada;
- es estable en forma sólida y en solución y/o dispersión coloidal;
- su solubilidad aparente en agua es de al menos 0,6 mg/ml;
- 55 - muestra un carácter amorfo de los rayos X en la forma sólida;
- tiene una permeabilidad PAMPA de al menos $0,5 \cdot 10^{-6} \text{ cm/s}$ cuando se dispersa en agua destilada, que no disminuye con el tiempo al menos durante 3 meses;
- no presenta ningún efecto alimentario positivo que permita una reducción significativa de la dosis y el abandono del requisito de ingerir el fármaco con el estómago vacío;
- 60 - la variabilidad de la exposición se reduce de manera significativa cuando se compara con Zytiga.

2. El complejo de acuerdo con el Punto 1, en donde dicho complejo tiene un tamaño de partícula en el intervalo entre 50 nm y 600 nm.

65 3. El complejo de acuerdo con el Punto 1 y 2, en donde dicho complejo tiene un tamaño de partícula en el intervalo entre 100 nm y 500 nm.

4. El complejo de acuerdo con los Puntos 1 a 3, en donde

- a) el agente complejante se selecciona del grupo que consiste en un copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol; y
 b) el excipiente es desoxicolato sódico.

5. El complejo de acuerdo con los Puntos 1 a 4, en donde dicho complejo se compone de

- a) del 5 al 40 % en peso de acetato de abiraterona;
 b) del 5 al 80 % en peso de un copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol;
 c) del 0,1 al 50 % en peso de desoxicolato sódico.

6. El complejo de acuerdo con los Puntos 1 a 4, en donde dicho complejo comprende, como agente activo, acetato de abiraterona y uno o más agentes activos adicionales, que se seleccionan del grupo de agentes seleccionados del grupo de rifampicina, prednisona/prednisolona, dexametasona, cetoconazol, enantato de testosterona, enzalutamida, bromhidrato de dextrometorfano, dexametasona, exemestano, goserelina, degarelix, veliparib, dovitinib, leuprolida, alisertib, cabozantinib, cabazitaxel, dasatinib, glucocorticoide, docetaxel, dutasterida, hidroxicloquina, ipilimumab, metformina, sunitinib, selinexor, everolimus, trastuzumab, tamoxifeno y combinaciones de los mismos.

7. El complejo estable de acuerdo con los Puntos 1 a 3 que comprende

- a) acetato de abiraterona; o una combinación de compuestos activos, incluyendo acetato de abiraterona;
 b) copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol como agente complejante;
 c) desoxicolato sódico como excipiente.

8. El complejo estable de acuerdo con los Puntos 1 a 3 que comprende

- a) acetato de abiraterona;
 b) copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol como agente complejante;
 c) desoxicolato sódico como excipiente;

en donde dicho complejo se caracteriza por un espectro de infrarrojos (ATR), que se muestra en la Figura 19, y un espectro de Raman, que se muestra en la Figura 20.

En una realización, dicho complejo se caracteriza por un espectro de infrarrojos (ATR) que tiene picos de absorción principales/característicos al menos a los picos de absorción característicos de 569 cm^{-1} , 607 cm^{-1} , 713 cm^{-1} , 797 cm^{-1} , 843 cm^{-1} , 942 cm^{-1} , 973 cm^{-1} , 1.030 cm^{-1} , 1.103 cm^{-1} , 1.148 cm^{-1} , 1.195 cm^{-1} , 1.241 cm^{-1} , 1.333 cm^{-1} , 1.371 cm^{-1} , 1.421 cm^{-1} , 1.441 cm^{-1} , 1.477 cm^{-1} , 1.336 cm^{-1} , 1.734 cm^{-1} , 2.858 cm^{-1} , 2.928 cm^{-1} ; y se caracteriza por un espectro de Raman que tiene picos de absorción principales/característicos al menos a los picos de absorción característicos de 239 cm^{-1} , 581 cm^{-1} , 701 cm^{-1} , 797 cm^{-1} , 846 cm^{-1} , 1.026 cm^{-1} , 1.088 cm^{-1} , 1.196 cm^{-1} , 1.264 cm^{-1} , 1.445 cm^{-1} , 1.584 cm^{-1} , 1.600 cm^{-1} , 1.735 cm^{-1} .

En una realización, dicho complejo se caracteriza por un espectro de infrarrojos (ATR) que tiene picos de absorción principales/característicos al menos a los picos de absorción característicos de 713 cm^{-1} , 1.030 cm^{-1} , 1.103 cm^{-1} y 1.734 cm^{-1} ; y se caracteriza por un espectro de Raman que tiene picos de absorción principales/característicos al menos a los picos de absorción característicos de 581 cm^{-1} , 1.026 cm^{-1} y 1.445 cm^{-1} .

9. Un proceso para la preparación de un complejo estable de acuerdo con los Puntos 1 a 8, comprendiendo dicho proceso la etapa de mezclar una solución del agente activo y al menos un agente complejante y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en un disolvente farmacéuticamente aceptable con una solución acuosa que contiene, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. El proceso de acuerdo con el Punto 9, en donde dicho proceso se realiza en un instrumento de flujo continuo.

11. El proceso de acuerdo con el Punto 9 y 10, en donde dicho instrumento de flujo continuo es un instrumento de flujo microfluídico.

12. El proceso de acuerdo con los Puntos 9 a 11, en donde dicho disolvente farmacéuticamente aceptable se elige de metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, acetona, acetonitrilo, dimetil-sulfóxido, tetrahidrofurano o combinaciones de los mismos, preferentemente, dicho disolvente farmacéuticamente aceptable es tetrahidrofurano.

13. El proceso de acuerdo con los Puntos 9 a 11, en donde dichos disolventes son miscibles entre sí y el disolvente

acuoso comprende del 0,1 al 99,9 % en peso de la solución final.

14. Una composición que comprende el complejo estable de acuerdo con los Puntos 1 a 7, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 15. La composición farmacéutica de acuerdo con el Punto 14, en donde dicha composición es adecuada para administración oral, pulmonar, rectal, colónica, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, ocular, ótica, local, bucal, nasal o tópica, preferentemente, la composición es adecuada para administración oral.

10 16. El complejo de acuerdo con los Puntos 1 a 7 para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un determinado tipo de cáncer de próstata que se ha propagado a otras partes del cuerpo y en las fases iniciales del cáncer de próstata y el cáncer de mama avanzado.

15 17. El complejo de acuerdo con el Punto 16 para su uso en el tratamiento de un tipo de cáncer de próstata que se ha propagado a otras partes del cuerpo y en las fases iniciales del cáncer de próstata y el cáncer de mama avanzado.

Descripción de la invención

20 La presente invención se refiere a un complejo estable que comprende, como compuesto activo, acetato de abiraterona o una combinación de compuestos activos, incluyendo acetato de abiraterona; al menos un agente complejante elegido de copolímeros de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol; poloxámeros; polivinilpirrolidona; copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo; y poli(ácido maleico-co-metil vinil éter); y desoxicolato sódico como excipiente farmacéuticamente aceptable; dicho complejo se caracteriza por que posee al menos una de las siguientes propiedades:

- a) el tamaño de partícula es menor de 600 nm;
- b) es instantáneamente redispersable en medios fisiológicos relevantes;
- c) tiene una velocidad de disolución aumentada;
- 30 d) es estable en forma sólida y en solución y/o dispersión coloidal;
- e) su solubilidad aparente en agua es de al menos 0,6 mg/ml;
- f) muestra un carácter amorfo de los rayos X en la forma sólida;
- g) tiene una permeabilidad PAMPA de al menos $0,5 \cdot 10^{-6}$ cm/s cuando se dispersa en agua destilada, que no disminuye con el tiempo al menos durante 3 meses;
- 35 h) no presenta ningún efecto alimentario positivo que permita una reducción significativa de la dosis y el abandono del requisito de ingerir el fármaco con el estómago vacío;
- i) la variabilidad de la exposición se reduce de manera significativa cuando se compara con Zytiga.

40 La invención es una fórmula de complejo que tiene una solubilidad aparente aumentada y no presenta ningún efecto alimentario positivo que permita una reducción significativa de la dosis y el abandono del requisito de ingerir el fármaco con el estómago vacío.

45 Se ha hallado que solo las combinaciones seleccionadas de agentes complejantes y desoxicolato sódico como excipiente farmacéuticamente aceptable dan como resultado fórmulas de complejos estables que tengan características fisicoquímicas mejoradas y un rendimiento biológico mejorado.

50 En una realización, dicho agente complejante se elige de glicéridos de polietilenglicol compuestos de mono, di y triglicéridos y mono y diésteres de polietilenglicol, hidroxipropilcelulosa, poloxámeros (copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno), copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, polietilenglicol, poli(2-etil-2-oxazolona), polivinilpirrolidona, copolímeros de bloques basados en óxido de etileno y óxido de propileno, poli(ácido maleico/metil vinil éter), copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, hidroxiestearato de polioxilo 15, copolímero de bloques de óxido de etileno/óxido de propileno, copolímero de injerto de alcohol de polivinilo-polietilenglicol y d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinato.

55 En una realización preferida, dicho agente complejante es un copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol.

60 En una realización, dicho copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol es Soluplus.

65 En una realización particularmente preferida, el complejo de acuerdo con la presente invención comprende copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol y desoxicolato sódico y

- a) se caracteriza por un espectro de infrarrojos (ATR), que se muestra en la Figura 19, y un espectro de Raman, que se muestra en la Figura 20 o
- b) se caracteriza por un espectro de infrarrojos (ATR) que tiene picos de absorción principales/característicos al

- menos a los picos de absorción característicos de 569 cm^{-1} , 607 cm^{-1} , 713 cm^{-1} , 797 cm^{-1} , 843 cm^{-1} , 942 cm^{-1} , 973 cm^{-1} , 1.030 cm^{-1} , 1.103 cm^{-1} , 1.148 cm^{-1} , 1.195 cm^{-1} , 1.241 cm^{-1} , 1.333 cm^{-1} , 1.371 cm^{-1} , 1.421 cm^{-1} , 1.441 cm^{-1} , 1.477 cm^{-1} , 1.336 cm^{-1} , 1.734 cm^{-1} , 2.858 cm^{-1} , 2.928 cm^{-1} ; y se caracteriza por un espectro de Raman que tiene picos de absorción principales/característicos al menos a los picos de absorción característicos de 239 cm^{-1} , 581 cm^{-1} , 701 cm^{-1} , 797 cm^{-1} , 846 cm^{-1} , 1.026 cm^{-1} , 1.088 cm^{-1} , 1.196 cm^{-1} , 1.264 cm^{-1} , 1.445 cm^{-1} , 1.584 cm^{-1} , 1.600 cm^{-1} , 1.735 cm^{-1} o
- 5 c) se caracteriza por un espectro de infrarrojos (ATR) que tiene picos de absorción principales/característicos al menos a los picos de absorción característicos de 713 cm^{-1} , 1.030 cm^{-1} , 1.103 cm^{-1} y 1.734 cm^{-1} ; y se caracteriza por un espectro de Raman que tiene picos de absorción principales/característicos al menos a los picos de absorción característicos de 581 cm^{-1} , 1.026 cm^{-1} y 1.445 cm^{-1} .
- 10 En una realización, dicho complejo tiene un tamaño de partícula controlado en el intervalo entre 50 nm y 600 nm. En una realización, dicho tamaño de partícula es entre 100 nm y 500 nm.
- 15 En una realización, dicho complejo comprende, además, uno o más agentes activos adicionales.
- En una realización, dicho agente activo adicional se elige de los agentes útiles en el tratamiento de un determinado tipo de cáncer de próstata y se podría usar en las fases iniciales del cáncer de próstata y el cáncer de mama avanzado.
- 20 En una realización, dicho agente activo adicional se elige de rifampicina, prednisona/prednisolona, dexametasona, cetoconazol, enantato de testosterona, enzalutamida, bromhidrato de dextrometorfano, dexametasona, exemestano, goserelina, degarelix, veliparib, dovitinib, leuprolida, alisertib, cabozantinib, cabazitaxel, dasatinib, glucocorticoide, docetaxel, dutasterida, hidroxiclороquina, ipilimumab, metformina, sunitinib, selinexor, everolimus, trastuzumab, tamoxifeno y combinaciones de los mismos.
- 25 En una realización, dicho complejo no presenta ningún efecto alimentario positivo que permita una reducción significativa de la dosis y el abandono del requisito de ingerir el fármaco con el estómago vacío.
- 30 En una realización, dicho complejo posee al menos dos de las propiedades descritas en a) - h).
- En una realización, dicho complejo posee al menos tres de las propiedades descritas en a) - h).
- En una realización, dicho complejo tiene una velocidad de disolución aumentada.
- 35 En el presente documento, se desvela, además, un complejo estable que comprende, como compuesto activo, acetato de abiraterona, al menos un agente complejante elegido de copolímeros de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-poli(etilenglicol); poloxámeros; polivinilpirrolidona; copolímeros de vinilpirrolidona y acetato de vinilo; y poli(ácido maleico-co-metil vinil éter); y desoxicolato sódico como excipiente farmacéuticamente aceptable; en donde dicho complejo se obtiene a través de un proceso de mezclado.
- 40 En una realización, dichos agentes complejantes son un copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-poli(etilenglicol).
- 45 En una realización, dicho copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-poli(etilenglicol) es Soluplus.
- En una realización, dicho complejo se obtiene a través de un proceso de mezclado en flujo continuo.
- 50 En una realización, un complejo comprende agentes complejantes que son un copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-poli(etilenglicol) y un excipiente farmacéuticamente aceptable que es desoxicolato sódico, en una cantidad total que varía de aproximadamente el 1,0 % en peso a aproximadamente el 95,0 % en peso, basado en el peso total del complejo.
- 55 En una realización, un complejo comprende agentes complejantes que son un copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-poli(etilenglicol) y un excipiente farmacéuticamente aceptable que es desoxicolato sódico, en una cantidad total que varía de aproximadamente el 5,0 % en peso a aproximadamente el 95,0 % en peso, basado en el peso total del complejo.
- 60 En una realización, dicho agente complejante, que es un copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-poli(etilenglicol), y excipiente farmacéuticamente aceptable, que es desoxicolato sódico, comprenden del 10 % en peso a aproximadamente el 95 % en peso del peso total del complejo.
- 65 En el presente documento, se desvela, además, un proceso para la preparación del complejo, que comprende las etapas de mezclar una solución de acetato de abiraterona y al menos un agente complejante y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en un disolvente farmacéuticamente aceptable con una solución acuosa que contiene, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- En una realización, dicho proceso se realiza en un instrumento de flujo continuo.
- 5 En una realización, dicho instrumento de flujo continuo es un instrumento de flujo microfluídico.
- En una realización, dicho disolvente farmacéuticamente aceptable se elige de metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, acetona, acetonitrilo, dimetil-sulfóxido, tetrahidrofurano o combinaciones de los mismos.
- 10 En una realización, dicho disolvente farmacéuticamente aceptable es tetrahidrofurano.
- En una realización, dicho disolvente farmacéuticamente aceptable y dicho disolvente acuoso son miscibles entre sí.
- En una realización, dicho disolvente acuoso comprende del 0,1 al 99,9 % en peso de la solución final.
- 15 En una realización, dicho disolvente acuoso comprende del 50 al 90 % en peso de la solución final.
- En una realización, dicho disolvente acuoso comprende del 50 al 80 % en peso de la solución final.
- En una realización, dicho disolvente acuoso comprende del 50 al 70 % en peso de la solución final.
- 20 En una realización, dicho disolvente acuoso comprende del 50 al 60 % en peso de la solución final.
- En una realización, dicho disolvente acuoso comprende el 50 % en peso de la solución final.
- 25 En una realización, dicho disolvente acuoso comprende del 10 al 40 % en peso de la solución final.
- En una realización, dicho disolvente acuoso comprende del 10 al 30 % en peso de la solución final.
- En una realización, dicho disolvente acuoso comprende del 10 al 20 % en peso de la solución final.
- 30 En una realización, dicho disolvente acuoso comprende el 10 % en peso de la solución final.
- En una realización, una composición farmacéutica comprende el complejo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 En una realización, dicha composición es adecuada para administración oral, pulmonar, rectal, colónica, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, ocular, ótica, local, bucal, nasal o tópica.
- En una realización, dicha composición es adecuada para administración oral.
- 40 En una realización, dicho complejo es para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un determinado tipo de cáncer de próstata que se ha propagado a otras partes del cuerpo y en las fases iniciales del cáncer de próstata y el cáncer de mama avanzado.
- 45 En una realización, dicho complejo se usa para el tratamiento de un determinado tipo de cáncer de próstata que se ha propagado a otras partes del cuerpo y en las fases iniciales del cáncer de próstata y el cáncer de mama avanzado.
- En una realización, un método para la reducción de la dosificación terapéuticamente eficaz de acetato de abiraterona en comparación con los comprimidos de Zytiga® comprende la administración oral de una composición farmacéutica, tal como se describe en el presente documento.
- 50 En el presente documento, se desvela, además, un complejo estable que comprende
- a) el 5 - 40 % en peso de acetato de abiraterona;
- 55 b) el 5 - 80 % en peso de un copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol;
- c) el 0,1 - 50 % en peso de desoxicolato sódico;
- 60 en donde dicho complejo tiene un tamaño de partícula controlado en el intervalo entre 50 nm y 600 nm; y en donde dicho complejo no se obtiene a través de un proceso de molienda o mediante un proceso de homogeneización a alta presión, un proceso de encapsulación y un proceso de dispersión de sólido, sino que se obtiene mediante un proceso de mezclado, preferentemente, un proceso de mezclado en flujo continuo.
- 65 En una realización, dicho tamaño de partícula es entre 100 nm y 500 nm.

En una realización, dicho copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol es Soluplus.

5 En una realización, dicho complejo no presenta ningún efecto alimentario positivo basándose en estudios clínicos y en perros *in vivo*.

En una realización, dicho complejo no presenta ningún efecto alimentario positivo que permita una reducción significativa de la dosis y el abandono del requisito de ingerir el fármaco con el estómago vacío.

10 En una realización, dicho complejo es instantáneamente redispersable en medios fisiológicos relevantes.

En una realización, dicho complejo es estable en forma sólida y en solución y/o dispersión coloidal.

15 En una realización, dicho complejo tiene una solubilidad aparente en agua de al menos 0,6 mg/ml.

En una realización, dicho complejo muestra un carácter amorfo de los rayos X en la forma sólida.

20 En una realización, dicho complejo tiene una permeabilidad PAMPA de al menos $0,5 \cdot 10^{-6}$ cm/s cuando se dispersa en agua destilada, que no disminuye con el tiempo al menos durante 3 meses.

25 Los agentes complejantes y los excipientes farmacéuticamente aceptables de las fórmulas de complejo de acetato de abiraterona de la invención se seleccionan del grupo de polímeros no iónicos, aniónicos, catiónicos, iónicos, tensioactivos y otros tipos de excipientes farmacéuticamente aceptables. Los propios agentes complejantes o junto con los excipientes farmacéuticamente aceptados tienen la función de formar una estructura de complejo con un principio farmacéutico activo a través de interacciones secundarias no covalentes. Las interacciones secundarias se pueden formar a través de interacciones electrostáticas, tales como interacciones iónicas, enlace a H, interacciones de dipolo-dipolo, interacciones de dipolo inducidas por dipolo, fuerzas de dispersión de London, interacciones de π - π e interacciones hidrófobas. Los agentes complejantes, los excipientes farmacéuticamente aceptados y los principios activos se seleccionan del grupo de agentes complejantes, excipientes farmacéuticamente aceptados y principios
30 activos que son capaces de formar tales estructuras de complejo a través de interacciones secundarias no covalentes.

35 En algunas realizaciones, las composiciones pueden incluir, de manera adicional, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, materiales adyuvantes, vehículos, agentes activos o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes activos pueden incluir agentes útiles para el tratamiento de un determinado tipo de cáncer de próstata que se ha propagado a otras partes del cuerpo y en las fases iniciales del cáncer de próstata y el cáncer de mama avanzado.

40 Otro aspecto de la invención son las fórmulas de complejo del acetato de abiraterona con agentes complejantes y excipientes farmacéuticamente aceptables en las que los agentes complejantes y los excipientes farmacéuticamente aceptables se asocian o interactúan con el acetato de abiraterona, en especial, como resultado del proceso de mezclado, preferentemente, del proceso de mezclado en flujo continuo. En alguna realización, la estructura de la fórmula de complejo de acetato de abiraterona es diferente de las partículas molidas de tipo núcleo-cubierta, las partículas encapsuladas precipitadas, las micelas y las dispersiones sólidas.

45 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular: (a) para la administración seleccionada del grupo que consiste en administración oral, pulmonar, rectal, colónica, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, ocular, ótica, local, bucal, nasal y tópica; (b) en una forma farmacéutica seleccionada del grupo que consiste en dispersiones líquidas, geles, aerosoles, pomadas, cremas, formulaciones liofilizadas, comprimidos, cápsulas; (c) en una forma farmacéutica seleccionada del grupo que consiste en formulaciones de liberación
50 controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación por pulsos y formulaciones mixtas de liberación inmediata y de liberación controlada; o (d) cualquier combinación de (a), (b) y (c).

55 Las composiciones se pueden formular mediante la adición de diferentes tipos de excipientes farmacéuticamente aceptables para administración oral en administración sólida, líquida, local (polvos, pomadas o gotas) o tópica y similares.

60 Una forma farmacéutica preferida de la invención es una forma farmacéutica sólida, aunque se puede utilizar cualquier forma farmacéutica farmacéuticamente aceptable.

65 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el agente activo se mezcla con al menos uno de los siguientes excipientes: (a) uno o más excipientes inertes (o vehículos), tales como citrato sódico o fosfato dicálcico; (b) cargas o diluyentes, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, celulosa microcristalina y ácido silícico; (c) aglutinantes, tales como derivados de celulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; (d) humectantes, tales como glicerol; (e) agentes disgregantes, tales como crospovidona, glicolato sódico de

almidón, composiciones efervescentes, croscarmelosa sódica, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos de complejo y carbonato de sodio; (f) retardantes de solución, tales como acrilatos, derivados de celulosa, parafina; (g) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (h) agentes humectantes, tales como polisorbatos, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (i) adsorbentes, tales como caolín y bentonita; y (j) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico o mezclas de los mismos. Para cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes.

Además de tales diluyentes inertes, la composición también puede incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las ventajas de las fórmulas de complejo de acetato de abiraterona de la invención incluyen, pero sin limitación, (1) estabilidad física y química, (2) redispersabilidad instantánea, (3) estabilidad en solución o dispersión coloidal en el lapso de tiempo terapéutico, (4) solubilidad aparente aumentada en comparación con la formulación de acetato de abiraterona convencional, (5) permeabilidad aumentada, (6) biodisponibilidad oral aumentada en el estado de ayunas, (7) ningún efecto alimentario positivo y (8) buena procesabilidad.

Las características beneficiosas de la presente invención son las siguientes: la redispersabilidad buena/instantánea de las fórmulas de complejo sólidas de acetato de abiraterona en agua, medios biológicamente relevantes, por ejemplo, medios de SGF, FeSSIF y FaSSIF, y fluidos gastrointestinales y una estabilidad adecuada en soluciones y/o dispersiones coloidales en el lapso de tiempo terapéutico.

Una de las características preferidas de las fórmulas de complejo de acetato de abiraterona de la presente invención es su solubilidad aparente y permeabilidad aumentadas. En algunas realizaciones, la solubilidad y la permeabilidad aparente de las fórmulas de complejo de acetato de abiraterona es de al menos 0,6 mg/ml y $0,5 \cdot 10^{-6}$ cm/s, respectivamente.

Otra característica preferida de las fórmulas de complejo de acetato de abiraterona de la presente invención se relaciona con el rendimiento farmacocinético potenciado de las fórmulas de complejo de acetato de abiraterona. No presenta ningún efecto alimentario positivo que permita una reducción significativa de la dosis y el abandono del requisito de ingerir el fármaco con el estómago vacío.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la exploración del agente complejante para la selección de fórmulas con el fin de seleccionar las fórmulas que tienen una redispersabilidad instantánea.

La Figura 2 muestra pruebas de PAMPA comparativas de formulaciones de complejo de acetato de abiraterona que consisten en diferentes excipientes farmacéuticamente aceptables.

La Figura 3 muestra ensayos de redispersabilidad y estabilidad y pruebas de PAMPA comparativos de formulaciones de complejo de acetato de abiraterona que contienen Soluplus y SDC en diferentes relaciones.

La Figura 4 muestra pruebas de PAMPA comparativas de formulaciones de complejo de acetato de abiraterona que contienen Soluplus y SDC en diferentes relaciones.

La Figura 5 muestra la composición de la solución utilizada para la producción de las soluciones coloidales de la formulación de complejo de acetato de abiraterona de la presente invención.

La Figura 6 muestra el efecto de la relación de caudal sobre el aspecto y la estabilidad de las fórmulas redispersadas.

La Figura 7 muestra la estabilidad de la formulación de complejo de acetato de abiraterona redispersada preparada con diferentes relaciones de caudal.

La Figura 8 muestra la distribución de tamaño de partícula de la solución coloidal tal y como se obtuvo por síntesis y el complejo sólido redispersado de la fórmula seleccionada.

La Figura 9 muestra la estabilidad de la formulación de complejo de acetato de abiraterona redispersada preparada con caudales de proceso intensificados.

La Figura 10 muestra el efecto de la temperatura de producción sobre la calidad de la formulación de complejo de acetato de abiraterona.

La Figura 11 muestra el perfil de disolución del acetato de abiraterona molido en húmedo y del complejo de acetato de abiraterona en medio de FaSSIF.

La Figura 12 muestra el perfil de disolución del acetato de abiraterona molido en húmedo y del complejo de acetato de abiraterona en medio de FeSSIF.

5 La Figura 13 muestra la permeabilidad PAMPA de la formulación de acetato de abiraterona extruido y la formulación de complejo acetato de abiraterona de la presente invención.

La Figura 14 muestra la estabilidad de la solución coloidal en el estado de ayunas y de alimentación simulados (simulación del tubo GI).

10 La Figura 15 muestra el perfil de disolución del acetato de abiraterona cristalino, la mezcla física, el Zytiga y el complejo de acetato de abiraterona en medio de FaSSIF.

15 La Figura 16 muestra el perfil de disolución del acetato de abiraterona cristalino, la mezcla física, el Zytiga y el complejo de acetato de abiraterona en medio de FeSSIF.

La Figura 17 muestra la estabilidad de la forma sólida detectada como la permeabilidad PAMPA medida después de la redispersión en agua destilada después del almacenamiento en diferentes condiciones.

20 La Figura 18 muestra imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM en inglés) sobre los complejos de acetato de abiraterona de acuerdo con la presente invención (B: el complejo de la presente invención que contiene acetato de abiraterona, copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (Soluplus) y desoxicolato sódico) y las muestras de placebo preparadas en ausencia de acetato de abiraterona (A).

25 La Figura 19 muestra los espectros de ATR del acetato de abiraterona cristalino (A), el complejo de acetato de abiraterona (B), la muestra de placebo (C), el copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (Soluplus) (D) y el desoxicolato sódico (E).

30 La Figura 20 muestra los espectros de Raman del acetato de abiraterona cristalino (A), el complejo de acetato de abiraterona (B), la muestra de placebo (C), el copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (Soluplus) (D) y el desoxicolato sódico (E).

35 La Figura 21 muestra los difractogramas de polvo de rayos X del acetato de abiraterona cristalino, la muestra de placebo y la formulación de complejo de acetato de abiraterona.

La Figura 22 muestra el pH de las soluciones reconstituidas de la formulación de complejo de acetato de abiraterona.

40 La Figura 23 muestra el contenido de agua de las formulaciones de PiB justo después de la producción.

La Figura 24 muestra el contenido de acetato de abiraterona de las formulaciones de PiB después de la reconstitución.

45 La Figura 25 muestra la composición de los comprimidos de complejo de abiraterona.

La Figura 26 muestra la concentración en plasma de abiraterona después de la administración oral de Zytiga a perros beagle. N=4, dosis: 50 mg.

50 La Figura 27 muestra la concentración en plasma de abiraterona después de la administración oral de la formulación de complejo acetato de abiraterona a perros beagle. N=4, dosis: 50 mg.

La Figura 28 muestra los parámetros farmacocinéticos después de la administración oral de Zytiga (a) de la fórmula de complejo de acetato de abiraterona (b) a perros beagle. N=4, dosis: 50 mg.

55 La Figura 29 muestra la concentración en plasma de abiraterona después de la administración oral de 200 mg de formulación de complejo de acetato de abiraterona de la presente invención a 10 voluntarios varones sanos en el estado de ayunas y de alimentación.

60 La Figura 30 muestra los parámetros farmacocinéticos después de la administración oral de 1.000 mg de Zytiga (EMEA Assessment Report For Zytiga (abiraterone), Acharya y col., 2012 y Attard y col., 2008) o 200 mg de formulación de complejo de acetato de abiraterona a 10 voluntarios varones sanos en el estado de ayunas y de alimentación.

Ejemplos

65 Se sometieron a ensayo varios agentes complejantes farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente

aceptables y sus combinaciones con el fin de seleccionar las fórmulas que tenían una redispersabilidad instantánea. Uno de los ejemplos que mostró un nivel aceptable de redispersabilidad se seleccionó para un análisis más detallado (Figura 1).

- 5 La permeabilidad PAMPA de las formulaciones seleccionadas se midió con el fin de seleccionar la formulación de complejo de acetato de abiraterona que tenía el mejor rendimiento *in vitro* (Figura 2). Las mediciones de permeabilidad PAMPA se realizaron según lo descrito por M. Kansí y col. (Journal of medicinal chemistry, 41, (1998) pág. 1007) con modificaciones basadas en S. Bendels y col. (Pharmaceutical research, 23 (2006) pág. 2525). La permeabilidad se midió en una prueba de placa de 96 pocillos a través de una membrana artificial compuesta de dodecano con lecitina de soja al 20 % soportada mediante una membrana de PVDF (Millipore, EE.UU.). El compartimiento de receptor era una solución salina tamponada con fosfato (pH 7,0) complementada con dodecil sulfato sódico al 1 %. La prueba se realizó a temperatura ambiente; el tiempo de incubación fue de 1-24 horas. La concentración en el compartimiento de receptor se determinó mediante espectrofotometría UV-VIS (Thermo Scientific Genesys S10).
- 10
- 15 El copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (Soluplus) como agente complejante y el desoxicolato sódico (SDC) como excipiente farmacéuticamente aceptado se seleccionaron para formar una formulación de complejo de acetato de abiraterona que tuviera características materiales mejoradas. Basándose en las propiedades *in vitro* (perfil de redispersabilidad, estabilidad de la solución redispersada y permeabilidad PAMPA) (Figura 3 y Figura 4), la relación en peso óptima del acetato de abiraterona, el copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (Soluplus) y el desoxicolato sódico (SDC) en la formulación de complejo de la presente invención se encontró que era de 1:4:0,6.
- 20

El enfoque tecnológico aplicado a la fabricación de polvo de la formulación de complejo de acetato de abiraterona de la presente invención se basó en la liofilización o el secado por pulverización de la solución coloidal de la formulación de complejo de acetato de abiraterona que contenía el/los agente/s formador/es de complejos seleccionado/s, el/los excipiente/s farmacéuticamente aceptable/s y la sustancia farmacéutica activa. La solución coloidal de la formulación de complejo de acetato de abiraterona de la presente invención se preparó mediante el mezclado en flujo continuo de dos soluciones. Una de las soluciones contenía el acetato de abiraterona y el/los agente/s formador/es de complejos. La segunda solución fue agua y contenía el/los excipiente/s farmacéuticamente aceptable/s. La solución coloidal se solidificó justo después de la preparación. Las propiedades de la solución coloidal producida se podrían modificar durante el proceso mediante el control preciso y la optimización de diversos parámetros de transformación (por ejemplo, la temperatura, el caudal y la concentración).

25

30

Las soluciones coloidales de la formulación de complejo de acetato de abiraterona de la presente invención se prepararon mediante un proceso de mezclado continuo usando la Solución 1/a,b,c, que contenía acetato de abiraterona y Soluplus®, y la Solución 2/a,b,c, que contenía desoxicolato sódico (SDC), tal como se muestra en la Figura 5. La relación de acetato de abiraterona:excipientes optimizada de la formulación de complejo de acetato de abiraterona (1:4:0,6) se mantuvo constante. Se sometieron a ensayo diferentes relaciones de caudal con el fin de determinar la condición de fabricación óptima. El caudal total de la producción (suma de los caudales del Disolvente 1 y el Disolvente 2) y la cantidad de la solución coloidal recogida se mantuvieron constantes a 50,0 ml/min y 25,0 ml, respectivamente. El aspecto de la solución coloidal producida y la estabilidad de las formulaciones de complejo de acetato de abiraterona redispersadas se usaron para determinar los parámetros óptimos de la producción. La Figura 6 resume los resultados.

35

40

Se controló la estabilidad de las muestras liofilizadas redispersadas. Las formulaciones sólidas de complejo de acetato de abiraterona se redispersaron en agua purificada o en medios biorrelevantes usando una concentración de 1 mg/ml para el acetato de abiraterona. La estabilidad de las formulaciones redispersadas se controló mediante su filtración con un filtro de tamaño de poro de 0,45 µm en diferentes puntos temporales. El contenido de acetato de abiraterona de los filtrados se determinó mediante espectrofotometría UV-VIS (VWR UV-3100 PC) (Figura 7). Se encontró que la relación de caudal de 1:4 era óptima para la producción de la formulación de complejo de acetato de abiraterona de la presente invención.

45

50

Se preparó una solución coloidal de la fórmula de complejo de acetato de abiraterona con la relación óptima del agente complejante y el excipiente farmacéuticamente aceptable de la presente invención mediante el mezclado en flujo continuo en un instrumento de flujo. Como solución de partida, se usaron 1.000 mg de acetato de abiraterona y 4.000 mg de copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (Soluplus) disueltos en 100 ml de tetrahidrofurano. La solución preparada se hizo pasar al instrumento con un caudal de 10 ml/min. Paralelamente, se hizo pasar al instrumento un disolvente acuoso que contenía 750 mg de desoxicolato sódico en 500 ml de agua con un caudal de 40 ml/min, donde el acetato de abiraterona formó una composición de complejo de acetato de abiraterona. La solución coloidal del complejo de acetato de abiraterona se produce de manera continua a presión atmosférica. La solución coloidal producida se congeló en hielo seco y, a continuación, se liofilizó usando un liofilizador equipado con un condensador de hielo a -110 °C, con una bomba de vacío. En el proceso, se usó el control del tamaño de partícula y la distribución de tamaño de la fórmula de complejo de acetato de abiraterona. El tamaño de partícula y la distribución de tamaño de la solución coloidal justo después de la producción y la fórmula de complejo de acetato de abiraterona sólida reconstituida se observan en la Figura 8. Se encontró que era D(50) = 310 nm para la solución coloidal producida y D(50) = 158 nm para las partículas redispersadas, respectivamente.

55

60

65

- La intensificación del proceso se realizó con el fin de aumentar la eficacia de la producción. La relación de caudal se aumentó de 1:4 a 10:40. La solución coloidal producida de la formulación de complejo de acetato de abiraterona de la presente invención se formuló en forma sólida usando el método de liofilización, tal como se ha descrito anteriormente.
- 5 Las muestras se reconstituyeron usando agua purificada. La estabilidad física de la solución redispersada también se controló en el tiempo mediante la determinación del contenido de acetato de abiraterona de la solución redispersada después de la filtración (Figura 9). La intensificación del proceso no tuvo efecto sobre la estabilidad de la solución redispersada.
- 10 Se investigó el efecto de la temperatura de producción sobre la calidad del producto. Se preparó una solución coloidal de la formulación de complejo de acetato de abiraterona de la presente invención usando los conjuntos de parámetros intensificados y optimizados descritos anteriormente a temperaturas de 20, 30 y 40 °C. A continuación, se liofilizaron las soluciones coloidales producidas. Las muestras liofilizadas se redispersaron en agua purificada y su estabilidad se controló en el tiempo, tal como se ha descrito previamente (Figura 10). Se encontró que la temperatura óptima de
- 15 producción era de 30 °C.

Estudios de formulación comparativos

- 20 El acetato de abiraterona cristalino se molió en húmedo en presencia de copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (Soluplus) y desoxicolato sódico con el fin de producir partículas nanométricas de acetato de abiraterona. El proceso de molienda se llevó a cabo usando un instrumento Fritsch Pulverisette 6. El volumen del recipiente de molienda de Si₂N₃ fue de 250 ml. Se usaron 25 bolas de molienda con 10 mm de diámetro. La velocidad de molienda se ajustó a 500 rpm. Se aplicó un tiempo de molienda de 5 veces 1 h.
- 25 La suspensión molida contenía 0,447 g de acetato de abiraterona, 1,178 g de Soluplus y 0,267 g de desoxicolato sódico en 12,5 ml de agua MilliQ. El proceso de molienda en húmedo dio como resultado una suspensión similar a la espuma que se liofilizó para obtener un polvo sólido.
- 30 El perfil de disolución de la abiraterona molida en húmedo se comparó con la disolución del acetato de abiraterona cristalino y el complejo de acetato de abiraterona de la presente invención a 37 °C. Las muestras equivalentes de 10 mg de acetato de abiraterona se dispersaron en 20 ml de medios de FaSSIF (en estado de ayunas) y FeSSIF (en estado de alimentación) y se filtraron mediante un filtro de jeringa desechable de 20 nm. El contenido activo en el filtrado se midió mediante espectrofotometría UV-Vis.
- 35 La disolución del acetato de abiraterona a partir de la formulación de complejo de acetato de abiraterona de la presente invención es 3 veces mayor en FeSSIF y 9 veces mayor en FaSSIF en comparación con la cantidad disuelta del acetato de abiraterona de las muestras molidas en húmedo (Figura 11 y Figura 12).
- 40 La formulación farmacéutica de acetato de abiraterona se preparó mediante una técnica de extrusión usando copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (Soluplus) y desoxicolato sódico como excipientes farmacéuticamente aceptables. La extrusión se llevó a cabo usando el instrumento HAAKE™ MiniLab II Micro Compounder (Thermo Scientific).
- 45 En una etapa de mezclado previo, los polvos secos (17,9 % en p/p de acetato de abiraterona, 71,4 % en p/p de Soluplus, 10,7 % en p/p de SDC) se mezclaron en un mortero y, a continuación, se introdujeron 8 g de mezcla de polvo en la extrusora. La extrusión se realizó a 130 °C con una velocidad de husillo de 20 rpm. La permeabilidad PAMPA de la formulación de acetato de abiraterona extruido se comparó con la permeabilidad PAMPA de la formulación de complejo de acetato de abiraterona de la presente invención en agua, medios de FaSSIF y FeSSIF. La permeabilidad PAMPA del complejo de acetato de abiraterona fue 2 veces mayor en el medio de FeSSIF que la
- 50 permeabilidad de la formulación extruida (Figura 13).

Ensayos de solubilidad comparativos

- 55 La solubilidad aparente de la fórmula de complejo de acetato de abiraterona y los compuestos no formulados se midió mediante espectroscopia UV-VIS a temperatura ambiente. Las muestras se dispersaron en agua destilada y las dispersiones resultantes se filtraron mediante un filtro de jeringa desechable de 100 nm. El contenido activo en el filtrado se midió mediante espectrofotometría UV-Vis y se calculó la solubilidad. El filtrado puede contener partículas de acetato de abiraterona que no podrían retirarse por filtración usando un filtro de tamaño de poro de 100 nm.
- 60 La solubilidad de la fórmula de complejo de acetato de abiraterona y los compuestos no formulados fue de 0,6 mg/ml y < 0,004 mg/ml, respectivamente.

Pruebas de PAMPA *in vitro* comparativas

- 65 La permeabilidad PAMPA de la fórmula de complejo de acetato de abiraterona fue superior a $0,5 \cdot 10^{-6}$ cm/s, mientras

que esta estaba por debajo de $0,1 \cdot 10^{-6}$ cm/s en los compuestos no formulados.

Estabilidad de la solución coloidal en el tubo GI

- 5 Se realizó un paso simulado a través del tubo GI con el fin de detectar cualquier inestabilidad de la solución coloidal a valores de pH y concentraciones de ácidos biliares representativos del tubo GI en las condiciones de ayunas y de alimentación. No se observó ningún cambio significativo en la dispersión de luz de la solución coloidal en la simulación, lo que indicaba que la formulación de complejo de acetato de abiraterona era estable en estas condiciones en el lapso de tiempo del proceso de absorción tanto en las condiciones de ayunas como de alimentación (Figura 14).

10

Ensayos de disolución comparativos

- 15 La disolución del acetato de abiraterona cristalino, la mezcla física de la composición de la presente invención y la formulación de complejo de acetato de abiraterona de la presente invención se midió mediante espectroscopia UV-VIS a 37 °C. Las muestras equivalentes de 10 mg de acetato de abiraterona se dispersaron en 20 ml de medios de FaSSIF y FeSSIF y se filtraron mediante un filtro de jeringa desechable de 100 nm (acetato de abiraterona cristalino, Zytiga y la mezcla física) o de 20 nm (complejo de acetato de abiraterona). El contenido activo en el filtrado se midió mediante espectrofotometría UV-Vis.

- 20 La disolución del acetato de abiraterona de la formulación de complejo de acetato de abiraterona de la presente invención superó la disolución del acetato de abiraterona a partir de la abiraterona cristalina, la mezcla física y Zytiga en cada condición sometida a ensayo (Figura 15 y Figura 16). En condición de FaSSIF, más del 35 % del acetato de abiraterona se disolvió a partir de la formulación de complejo de acetato de abiraterona en 0,5 h, mientras que fue menor del 4 % para Zytiga en 4 h. En condición de FeSSIF, la disolución de la abiraterona a partir de la formulación de complejo de acetato de abiraterona de la presente invención excedió el 90 % en 0,5 h, mientras que la disolución del acetato de abiraterona a partir de Zytiga fue menor del 35 % en 4 h.

25

Estabilidad de la forma sólida

- 30 La permeabilidad PAMPA del sólido (Formulación 1) se mide después del almacenamiento en diferentes condiciones. El almacenamiento durante 3 meses a 4 °C, TA o 40 °C y el 75 % de humedad relativa no mostró ninguna disminución significativa en la permeabilidad PAMPA medida en ninguna de las condiciones sometidas a ensayo (Figura 17).

Análisis estructural

35

Se investigó la morfología de la formulación de complejo de acetato de abiraterona usando un microscopio electrónico de barrido FEI Quanta 3D. La morfología del complejo de la presente invención se comparó con las muestras de placebo (preparadas en ausencia de acetato de abiraterona), preparadas tal como se ha descrito anteriormente. Los complejos de acetato de abiraterona de la presente invención consisten en partículas esféricas (Figura 18 B). En ausencia del compuesto activo, el/los agente/s formador/es de complejos y el/los excipiente/s farmacéuticamente aceptable/s no forman partículas esféricas (Figura 18 A).

40

El análisis estructural se realizó mediante el uso del espectrómetro de FT-IR Bruker Vertex 70 con una unidad de ATR de diamante Bruker Platinum y un espectrómetro UV-VIS-NIR HORIBA JobinYvon LabRAM HR equipado con un microscopio de espacio libre Olympus BAXM usando un láser de diodo de 785 nm (NIR).

45

En una realización, dicho complejo se caracteriza por un espectro de infrarrojos (ATR) que tiene picos de absorción principales/característicos al menos a los picos de absorción característicos de 569 cm^{-1} , 607 cm^{-1} , 713 cm^{-1} , 797 cm^{-1} , 843 cm^{-1} , 942 cm^{-1} , 973 cm^{-1} , 1.030 cm^{-1} , 1.103 cm^{-1} , 1.148 cm^{-1} , 1.195 cm^{-1} , 1.241 cm^{-1} , 1.333 cm^{-1} , 1.371 cm^{-1} , 1.421 cm^{-1} , 1.441 cm^{-1} , 1.477 cm^{-1} , 1.336 cm^{-1} , 1.734 cm^{-1} , 2.858 cm^{-1} , 2.928 cm^{-1} (Figura 19).

50

En una realización preferida, dicho complejo se caracteriza por un espectro de infrarrojos (ATR) que tiene picos de absorción principales/característicos al menos a los picos de absorción característicos de 713 cm^{-1} , 1.030 cm^{-1} , 1.103 cm^{-1} , 1.734 cm^{-1} (Figura 19).

55

En una realización, dicho complejo se caracteriza, además, por un espectro de Raman que tiene picos de absorción principales/característicos a 239 cm^{-1} , 581 cm^{-1} , 701 cm^{-1} , 797 cm^{-1} , 846 cm^{-1} , 1.026 cm^{-1} , 1.088 cm^{-1} , 1.196 cm^{-1} , 1.264 cm^{-1} , 1.445 cm^{-1} , 1.584 cm^{-1} , 1.600 cm^{-1} , 1.735 cm^{-1} (Figura 20).

60

En una realización preferida, dicho complejo se caracteriza, además, por un espectro de Raman que tiene picos de absorción principales/característicos a 581 cm^{-1} , 1.026 cm^{-1} y 1.445 cm^{-1} (Figura 20).

65

La estructura del complejo de acetato de abiraterona de la presente invención se investigó mediante análisis de difracción de polvo de rayos X (XRD) (difractómetro de polvo Philips PW1050/1870 RTG). Las mediciones mostraron que la composición de complejo de acetato de abiraterona era una XRD amorfa (véase en la Figura 21). Las reflexiones características sobre el difractograma del complejo de acetato de abiraterona y la muestra de placebo se atribuyen al

portamuestras.

Polvo en una formulación de botella

- 5 Se preparó una formulación de 50 mg de concentración de dosis de polvo en una botella (PiB) de complejo de acetato de abiraterona de la presente invención. Se usaron los siguientes parámetros de producción para el proceso de fabricación:

Disolvente 1:	Tetrahidrofurano
C _{Acetato de abiraterona} :	10 mg/ml
C _{Soluplus®} :	40 mg/ml
Disolvente 2:	Agua purificada
C _{Desoxicolato sódico} :	3,5 mg/ml
Caudal _{Solución 1} :	10,0 ml/min
Caudal _{Solución 2} :	40,0 ml/min
Temperatura:	30 °C
Volumen de llenado:	25 ml
Tiempo de congelación:	30 min en baño de hielo seco/acetona al menos
Tiempo de liofilización:	36 h al menos

- 10 El contenido de acetato de abiraterona del coloide producido se investigó justo después de la producción y después de la filtración con un filtro de poro de 0,45 µm. El contenido activo de la solución coloidal fue de 2,007 mg/ml, mientras que el contenido de acetato de abiraterona del filtrado se encontró que era de 2,026 mg/ml. El contenido activo nominal de la mezcla de solución es de 2,000 mg/ml.

- 15 *Determinación de la uniformidad de masa de la formulación de PiB:* se rellenaron botellas farmacéuticas de vidrio de color ámbar de 200 ml con alícuotas de 25 ml de la mezcla de solución producida. El peso de la formulación de PiB se verificó después del proceso de liofilización. La masa promedio de los polvos liofilizados en las botellas fue de 0,2773 mg ± 0,0015 mg.

- 20 *Determinación de la uniformidad de contenido de la formulación de PiB:* se investigó la uniformidad de contenido de las formulaciones de PiB liofilizadas. El polvo liofilizado se disolvió en metanol. El contenido de acetato de abiraterona se midió mediante un método de HPLC. Cada muestra sometida a ensayo cumplió con el criterio AV NMT 15.

- 25 *Determinación de la estabilidad de la formulación de PiB en solución sólida y reconstituida:* las formulaciones de PiB de complejo de acetato de abiraterona se reconstituyeron con 50 ml de agua purificada justo después de la producción y 2 semanas de almacenamiento a 40 °C. La estabilidad de las soluciones coloidales reconstituidas se controló en el tiempo, determinando el contenido activo de la solución coloidal después de la filtración con un filtro de tamaño de poro de 0,45 µm. El contenido de acetato de abiraterona del filtrado estaba en buena concordancia justo después de la producción y 2 semanas de almacenamiento. Ambas reconstituciones dieron como resultado soluciones coloidales opalescentes homogéneas que estaban prácticamente libres de partículas visibles.

La solución coloidal reconstituida estaba lista para la administración en 10 minutos. La solución reconstituida fue estable durante al menos 4 horas a temperatura ambiente.

- 35 *Determinación del pH de las formulaciones de PiB reconstituidas:* se investigó el pH de las formulaciones de PiB reconstituidas de complejo de acetato de abiraterona de la presente invención. El pH de cada solución reconstituida se encontraba dentro del intervalo de pH recomendado por las guías del ICH para los productos destinados a la administración oral (Figura 22).

- 40 *Determinación del contenido de agua de la formulación de PiB:* la titulación Karl Fischer se usó para determinar el contenido de agua de las formulaciones de PiB del complejo de acetato de abiraterona de la presente invención justo después de la producción (Figura 23).

El contenido de agua de la formulación cumplió con los criterios de aceptación especificados en las guías relevantes del ICH en cada caso.

- 45 *Reconstitución y administración de dosis de 50 mg:* la reconstitución de las formulaciones de PiB del complejo de acetato de abiraterona de la presente invención usando 50 ml de agua Ph.Eur produjo una solución opalescente en 10 minutos. Esta solución tenía que ser administrada por vía oral. Se deben añadir otros 190 ml de agua Ph.Eur a la botella para que el total del volumen administrado por vía oral sea de 240 ml.

- 50 *Reconstitución y administración de dosis de 100 mg:* la reconstitución de las formulaciones de PiB de complejo de acetato de abiraterona de la presente invención usando 50 ml de agua Ph.Eur produjo una solución opalescente. Este líquido tenía que ser administrado por vía oral. Se deben añadir otros 70 ml de agua Ph.Eur a la botella y administrarse por vía oral. La administración se debe repetir usando una segunda botella de 50 mg de concentración de formulación

de PiB. El volumen total administrado por vía oral será de 240 ml.

Reconstitución y administración de dosis de 200 mg: la reconstitución de las formulaciones de PiB de complejo de acetato de abiraterona de la presente invención usando 50 ml de agua Ph.Eur produjo una solución opalescente. Este líquido tiene que ser administrado por vía oral. Se deben añadir otros 10 ml de agua Ph.Eur a la botella y administrarse por vía oral. La administración se debe repetir cuatro veces usando otras tres botellas de 50 ml de concentración de formulación de PiB. El volumen total administrado por vía oral será de 240 ml.

Se sometió a ensayo la reconstitución de las formulaciones de PiB del complejo de acetato de abiraterona de la presente invención. Se añadió una cantidad diferente de agua Ph.Eur a las formulaciones de PiB con el fin de reconstituir el polvo liofilizado. Se midió el contenido de acetato de abiraterona de las soluciones coloidales reconstituídas. A continuación, las botellas se enjuagaron una vez añadiendo 10 ml de agua Ph.Eur. También se midió el contenido de acetato de abiraterona del líquido en aumento. Finalmente, las botellas se enjuagaron con metanol para disolver por completo el acetato de abiraterona restante. También se determinó en este caso el contenido de acetato de abiraterona (Figura 24). Más del 98 % del contenido de acetato de abiraterona estaba en el volumen reconstituido. Después de una etapa de aumento, menos del 0,7 % de acetato de abiraterona permaneció en las botellas.

Comprimido con recubrimiento entérico que contiene complejo de acetato de abiraterona

La formulación de complejo de acetato de abiraterona liofilizada de la presente invención se granuló en seco a través de la compactación con rodillo o agitación con el fin de obtener un polvo con suficiente fluidez. El tamaño de partícula de la formulación de complejo de acetato de abiraterona granulada era entre 160-320 μm . La formulación de complejo de acetato de abiraterona granulada se mezcló, a continuación, con lactosa monohidrato, celulosa microcristalina como cargas, croscarmelosa sódica como disgregante y desoxicolato sódico como agente de soporte de absorción (Figura 25).

La mezcla de polvo que contenía la formulación de complejo de acetato de abiraterona granulada de la presente invención se comprimó hasta dar comprimidos con una concentración de dosis de 50 mg. El tiempo de disgregación de los comprimidos que contenían la formulación de complejo de acetato de abiraterona en un fluido intestinal simulado fue menor de 5 minutos. Los núcleos de los comprimidos que contenían la formulación de complejo de acetato de abiraterona se recubrieron con copolímero aniónico basado en ácido metacrílico y acrilato de etilo.

Farmacocinética *in vivo*

Ensayos de PK *in vivo* en animales

La administración de 50 mg de Zytiga a perros beagle en la absorción en estado de ayunas y en estado de alimentación (alto contenido en grasas) fue rápida en ambos casos, sin embargo, para las concentraciones en plasma, los valores de $C_{\text{máx}}$ y AUC_{inf} fueron 5 veces más bajos en el estado de ayunas que en el estado de alimentación (alto contenido en grasas) (Figura 26 y Figura 27). Después de la administración oral de la formulación de complejo de acetato de abiraterona a perros beagle en estado de ayunas y en estado de alimentación (alto contenido en grasas), se detectaron las concentraciones máximas de abiraterona en plasma a las 0,5 horas, lo que indicaba una absorción inmediata del principio activo de la fórmula. No se observaron diferencias significativas en las concentraciones en plasma cuando el compuesto se administró en el estado de ayunas o en el estado de alimentación (alto contenido en grasas) (Figura 27). Los valores de AUC_{inf} y $C_{\text{máx}}$ calculados a partir de las curvas mostraron una exposición significativamente mayor para la formulación de complejo de acetato de abiraterona de la presente invención que para Zytiga, tanto en el estado de ayunas como en el estado de alimentación, junto con la eliminación total del efecto alimentario positivo que presenta Zytiga (Figura 28).

Farmacocinética en un hombre sano

Diez voluntarios varones sanos con edades comprendidas entre los 45 y los 65 años se inscribieron en un estudio clínico farmacocinético donde se administraron por vía oral 200 mg de la formulación de complejo de abiraterona en el estado de ayunas y en el estado de alimentación. Las concentraciones máximas de abiraterona en plasma se detectaron a las 0,5 horas, lo que indicaba una absorción inmediata del acetato de abiraterona de la formulación de complejo de abiraterona de la presente invención. No se observó un aumento significativo en las concentraciones en plasma en el estado de alimentación en comparación con el estado de ayunas, en realidad, las concentraciones en plasma eran más bajas en el estado de alimentación en los puntos temporales iniciales, mientras que eran prácticamente idénticas después del punto temporal de 4 horas (Figura 29). Los valores de AUC_{inf} y $C_{\text{máx}}$ calculados a partir de las curvas y la variabilidad de la exposición y el efecto alimentario se calcularon a partir de estos parámetros farmacocinéticos y se compararon con los datos farmacocinéticos clínicos publicados para 1.000 mg de Zytiga (Figura 30). El AUC en el estado de ayunas para la dosis de 200 mg de la formulación de complejo de acetato de abiraterona de la presente invención fue el 80 % de la dosis de 1.000 mg para Zytiga, por lo tanto, resulta posible una reducción significativa de la dosis usando la formulación de complejo de acetato de abiraterona de la presente invención. Asimismo, se eliminó el efecto alimentario positivo muy grande, lo que muestra que se eliminó el requisito de ingerir

Zytiga con el estómago vacío. La variabilidad de la exposición también se redujo de manera significativa. La semivida de eliminación fue idéntica a los datos publicados para Zytiga (*EMEA Assessment Report For Zytiga (abiraterone)*).

REIVINDICACIONES

1. Un complejo estable con características fisicoquímicas mejoradas y un rendimiento biológico potenciado que comprende
- 5 a) acetato de abiraterona como compuesto activo; o una combinación de compuestos activos, incluyendo acetato de abiraterona;
- 10 b) al menos un agente complejante elegido de glicéridos de polietilenglicol compuestos de mono, di y triglicéridos y mono y diésteres de polietilenglicol, hidroxipropilcelulosa, poloxámeros, copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, polietilenglicol, poli(2-etil-2-oxazolina), polivinilpirrolidona, copolímeros de bloques basados en óxido de etileno y óxido de propileno, poli(ácido maleico/metil vinil éter), copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, hidroxiestearato de polioxilo 15, copolímero de injerto de alcohol de polivinilo-polietilenglicol y d-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinato;
- 15 c) desoxicolato sódico como excipiente farmacéuticamente aceptable;
- en donde dicho complejo consiste en partículas esféricas y en donde dicho complejo tiene un tamaño de partícula, que es menor de 600 nm, y posee las siguientes características:
- 20 - es instantáneamente redispersable en medios fisiológicos relevantes;
- tiene una velocidad de disolución aumentada;
- es estable en forma sólida y en solución y/o dispersión coloidal;
- su solubilidad aparente en agua es de al menos 0,6 mg/ml;
- muestra un carácter amorfo de los rayos X en la forma sólida;
- 25 - tiene una permeabilidad PAMPA de al menos $0,5 \cdot 10^{-6}$ cm/s cuando se dispersa en agua destilada, que no disminuye con el tiempo al menos durante 3 meses;
- no presenta ningún efecto alimentario positivo que permita una reducción significativa de la dosis y el abandono del requisito de ingerir el fármaco con el estómago vacío;
- la variabilidad de la exposición se reduce de manera significativa cuando se compara con Zytiga.
- 30 2. El complejo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho complejo tiene un tamaño de partícula en el intervalo entre 50 nm y 600 nm.
3. El complejo de acuerdo con la reivindicación 1 y 2, en donde dicho complejo tiene un tamaño de partícula en el intervalo entre 100 nm y 500 nm.
- 35 4. El complejo de acuerdo con la reivindicación 1 a 3, en donde
- 40 a) el agente complejante se selecciona del grupo que consiste en un copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol; y
- b) el excipiente es desoxicolato sódico.
5. El complejo de acuerdo con la reivindicación 1 a 4, en donde dicho complejo se compone de
- 45 a) del 5 al 40 % en peso de acetato de abiraterona;
- b) del 5 al 80 % en peso de un copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol;
- c) del 0,1 al 50 % en peso de desoxicolato sódico.
6. El complejo de acuerdo con la reivindicación 1 a 4, en donde dicho complejo comprende, como agente activo, acetato de abiraterona y uno o más agentes activos adicionales, que se seleccionan del grupo de agentes seleccionados del grupo de rifampicina, prednisona/prednisolona, dexametasona, cetoconazol, enantato de testosterona, enzalutamida, bromhidrato de dextrometorfano, dexametasona, exemestano, goserelina, degarelix, veliparib, dovitinib, leuprolida, alisertib, cabozantinib, cabazitaxel, dasatinib, glucocorticoide, docetaxel, dutasterida, hidroxicloroquina, ipilimumab, metformina, sunitinib, selinexor, everolimus, trastuzumab, tamoxifeno y combinaciones de los mismos.
- 50 7. El complejo estable de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 que comprende
- 55 a) acetato de abiraterona; o una combinación de compuestos activos, incluyendo acetato de abiraterona;
- 60 b) copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol como agente complejante;
- c) desoxicolato sódico como excipiente.
8. El complejo estable de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 que comprende
- 65 a) acetato de abiraterona;
- b) copolímero de injerto de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol como agente complejante;
- c) desoxicolato sódico como excipiente;

- en donde dicho complejo se caracteriza por un espectro de infrarrojos (ATR) que tiene picos de absorción principales/característicos al menos a los picos de absorción característicos de 569 cm^{-1} , 607 cm^{-1} , 713 cm^{-1} , 797 cm^{-1} , 843 cm^{-1} , 942 cm^{-1} , 973 cm^{-1} , 1.030 cm^{-1} , 1.103 cm^{-1} , 1.148 cm^{-1} , 1.195 cm^{-1} , 1.241 cm^{-1} , 1.333 cm^{-1} , 1.371 cm^{-1} , 1.421 cm^{-1} , 1.441 cm^{-1} , 1.477 cm^{-1} , 1.336 cm^{-1} , 1.734 cm^{-1} , 2.858 cm^{-1} , 2.928 cm^{-1} ; y se caracteriza por un espectro de Raman que tiene picos de absorción principales/característicos al menos a los picos de absorción característicos de 239 cm^{-1} , 581 cm^{-1} , 701 cm^{-1} , 797 cm^{-1} , 846 cm^{-1} , 1.026 cm^{-1} , 1.088 cm^{-1} , 1.196 cm^{-1} , 1.264 cm^{-1} , 1.445 cm^{-1} , 1.584 cm^{-1} , 1.600 cm^{-1} , 1.735 cm^{-1} .
- 5
9. Un proceso para la preparación de un complejo estable de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, comprendiendo dicho proceso la etapa de mezclar una solución del agente activo y al menos un agente complejante y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en un disolvente farmacéuticamente aceptable con una solución acuosa que contiene, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10
10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho proceso se realiza en un instrumento de flujo continuo.
- 15
11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9 y 10, en donde dicho instrumento de flujo continuo es un instrumento de flujo microfluídico.
- 20
12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9 a 11, en donde dicho disolvente farmacéuticamente aceptable se elige de metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, acetona, acetonitrilo, dimetil-sulfóxido, tetrahidrofurano o combinaciones de los mismos, preferentemente, dicho disolvente farmacéuticamente aceptable es tetrahidrofurano.
- 25
13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9 a 11, en donde dichos disolventes son miscibles entre sí y el disolvente acuoso comprende del 0,1 al 99,9 % en peso de la solución final.
14. Una composición que comprende el complejo estable de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30
15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicha composición es adecuada para administración oral, pulmonar, rectal, colónica, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, ocular, ótica, local, bucal, nasal o tópica, preferentemente, la composición es adecuada para administración oral.
- 35
16. El complejo de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un determinado tipo de cáncer de próstata que se ha propagado a otras partes del cuerpo y en las fases iniciales del cáncer de próstata y el cáncer de mama avanzado.
- 40
17. El complejo de acuerdo con la reivindicación 16 para su uso en el tratamiento de un tipo de cáncer de próstata que se ha propagado a otras partes del cuerpo y en las fases iniciales del cáncer de próstata y el cáncer de mama avanzado.

	Ácido cítrico	D-manitol	DSS	Kollocoat-IR	Lutrol F127	NaOAc	NONE	Plur PE10500	SDC	SDS
Agente complejante										
Gelucire 44/14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gelucire 50/13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Klucell EF	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+
Lutrol F127	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-
Luviskol VA64	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+
PEOX50	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
PEOX500	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+
Plasdone K-12	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+
Plur PE10500	+	-	+	-	+	-	-	+	+	-
Plur PE6800	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pluronic F108	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
PMAMVE	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+
PVP 40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PVP K90	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+
PVP10	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Soluplus	+	-	-	-	-	+	-	+	+	+
Tetronic 1107	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-
TPGS	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-
+ Formulación de complejo de acetato de abiraterona redispersable en agua										
- Formulación de complejo de acetato de abiraterona no redispersable en agua										

Figura 1

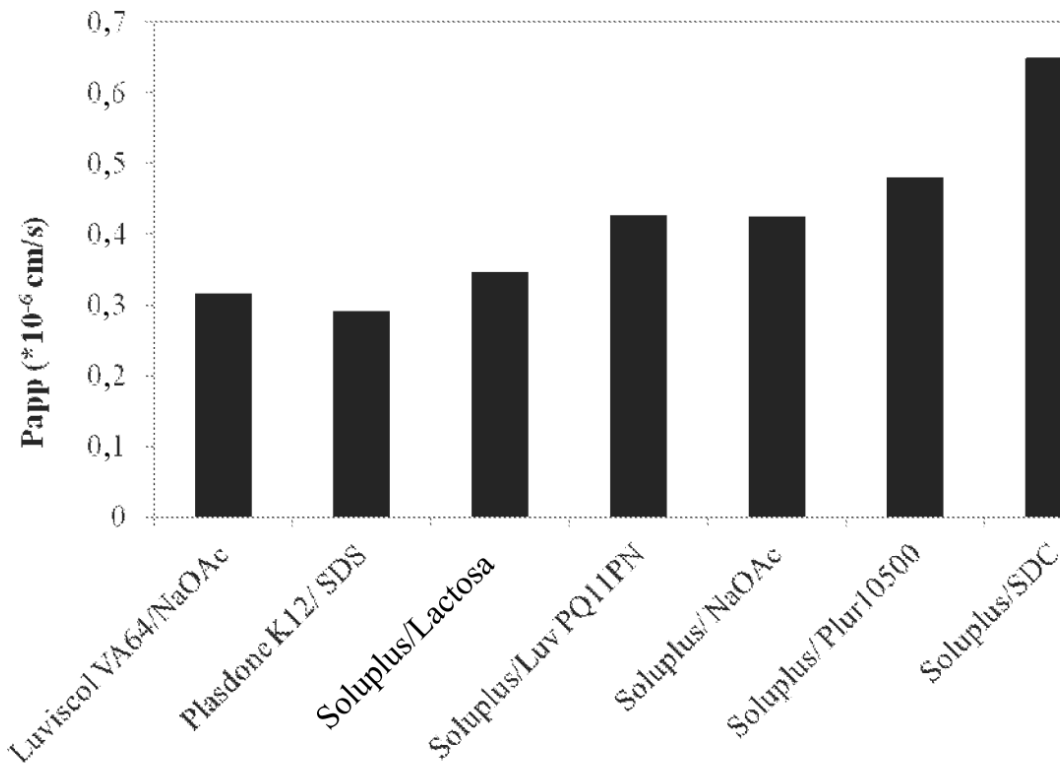


Figura 2

Relación de soluplus respecto a Acetato de abiraterona			
Relación de SDC respecto a Acetato de abiraterona	2 veces	3 veces	4 veces
Redispersabilidad y estabilidad			
0,2 veces	no dispersable	dispersable, no estable	dispersable, no estable
0,6 veces	no dispersable	dispersable, estable	dispersable, estable
1 vez	dispersable, no estable	dispersable, estable	dispersable, estable
Permeabilidad PAMPA (10⁻⁶ cm/s)			
0,2 veces	0,504	0,584	0,784
0,6 veces	0,665	0,699	0,677
1 vez	0,629	0,604	-

Figura 3

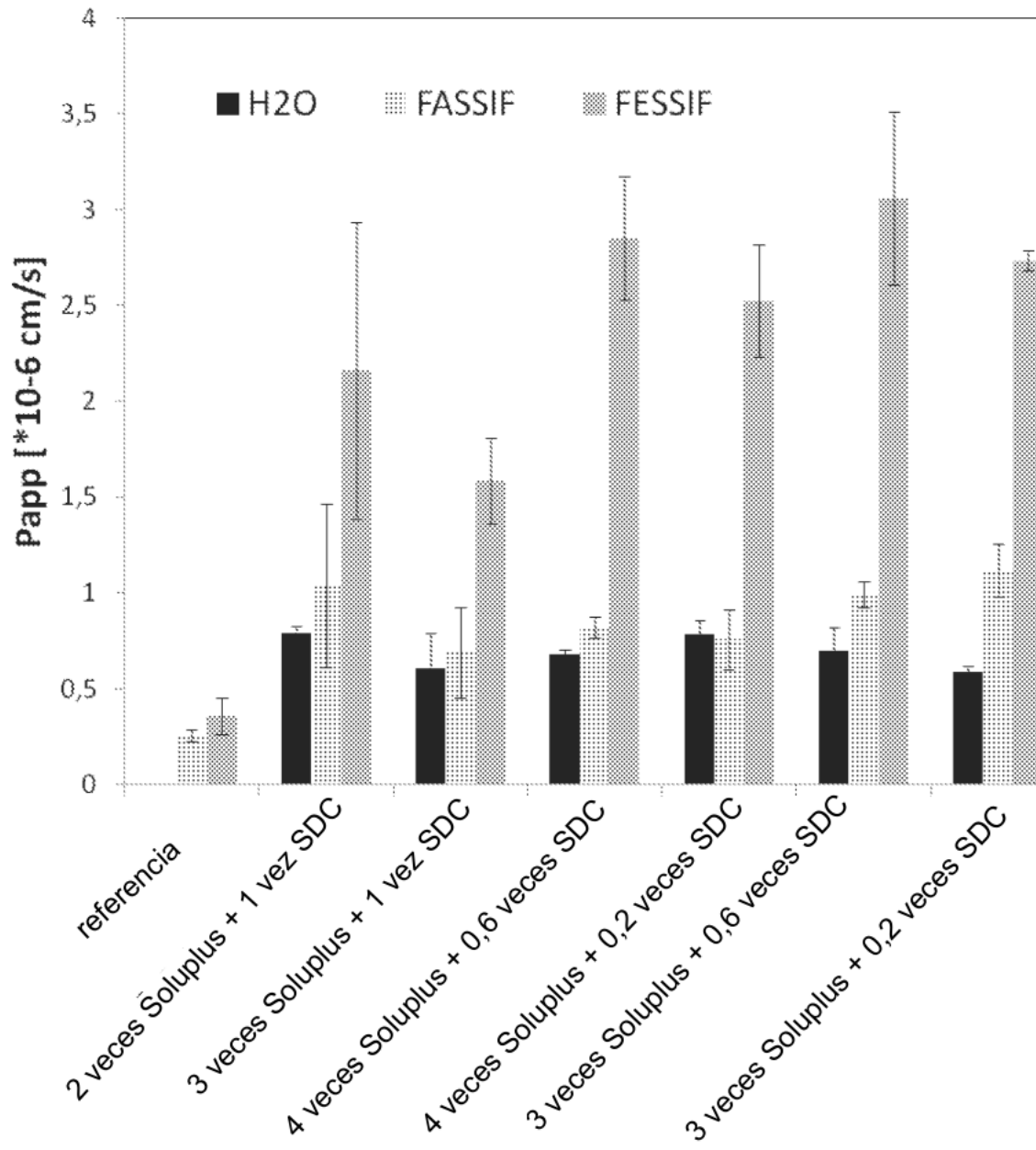


Figura 4

	Disolvente	Concentración de componentes	
Solución 1/a	Tetrahidrofurano	Acetato de abiraterona 10 mg/ml	Soluplus® 40 mg/ml
Solución 1/b	Tetrahidrofurano	Acetato de abiraterona 20 mg/ml	Soluplus® 80 mg/ml
Solución 1/c	Tetrahidrofurano	Acetato de abiraterona 40 mg/ml	Soluplus® 160 mg/ml
Solución 2/a	agua purificada	Desoxicolato sódico 1,500 mg/ml	-
Solución 2/b	agua purificada	Desoxicolato sódico 1,340 mg/ml	-
Solución 2/c	agua purificada	Desoxicolato sódico 1,260 mg/ml	-

Figura 5

Solución 1	Solución 2	Relación de disolvente 1: Disolvente 2	Aspecto de la formulación redispersada
Solución 1/a	Solución 2/a	1 : 4	solución lechosa
Solución 1/b	Solución 2/b	1 : 9	solución lechosa
Solución 1/c	Solución 2/c	1 : 19	solución lechosa

Figura 6

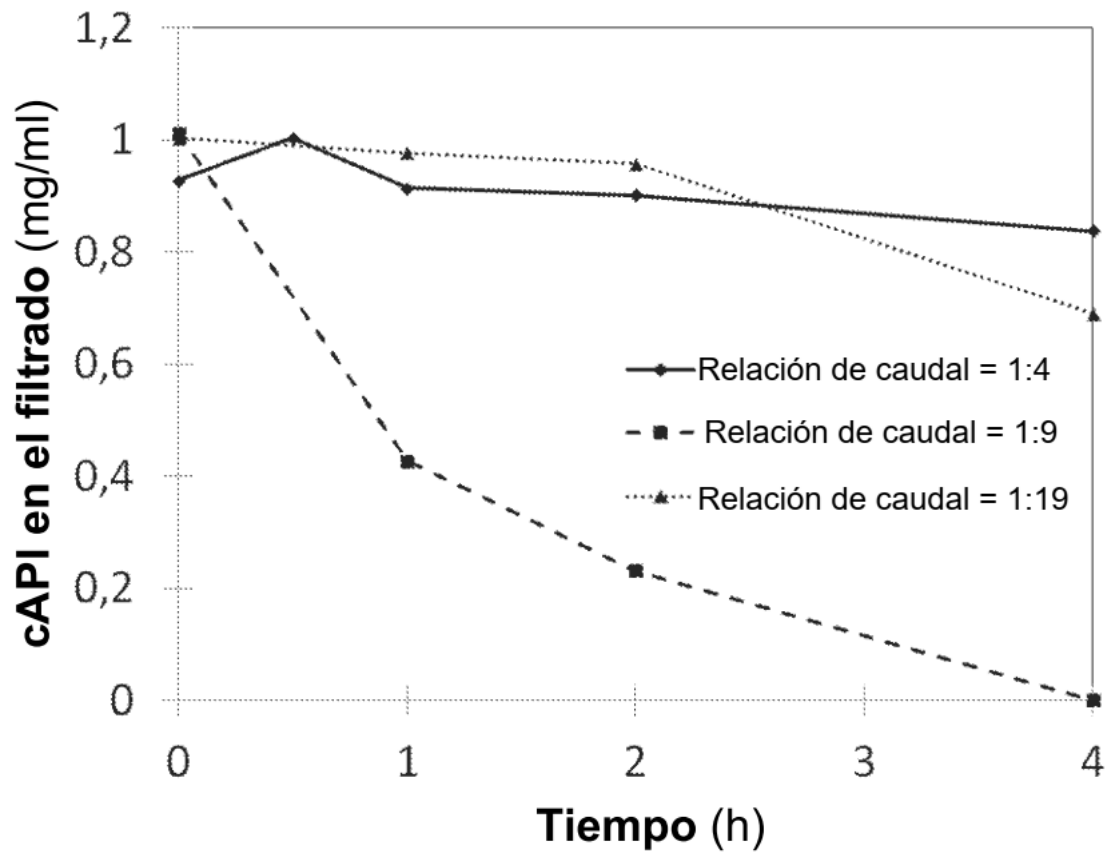


Figura 7

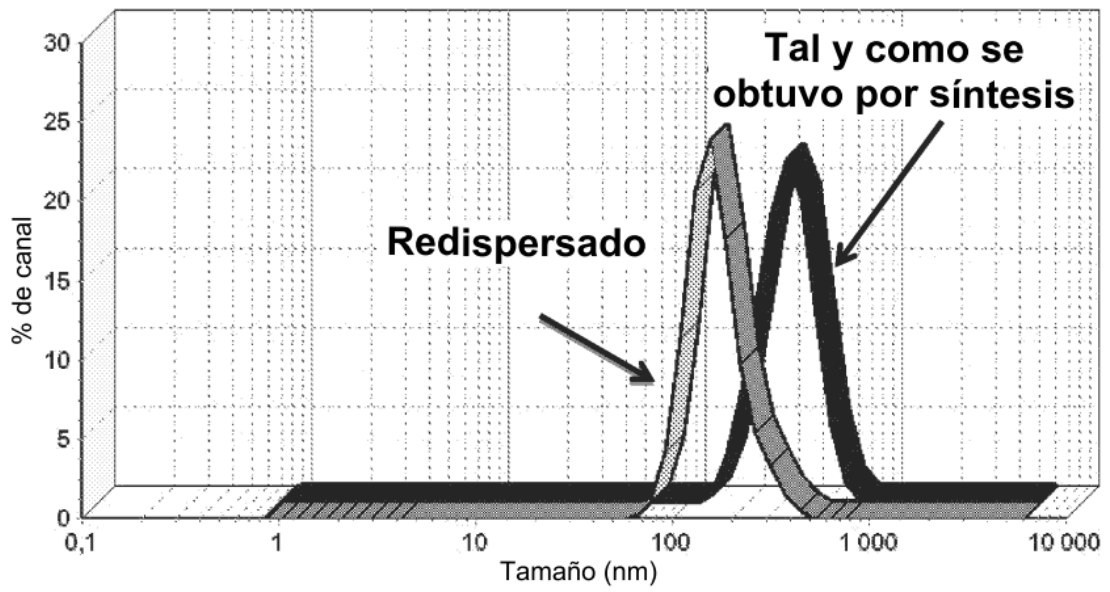


Figura 8

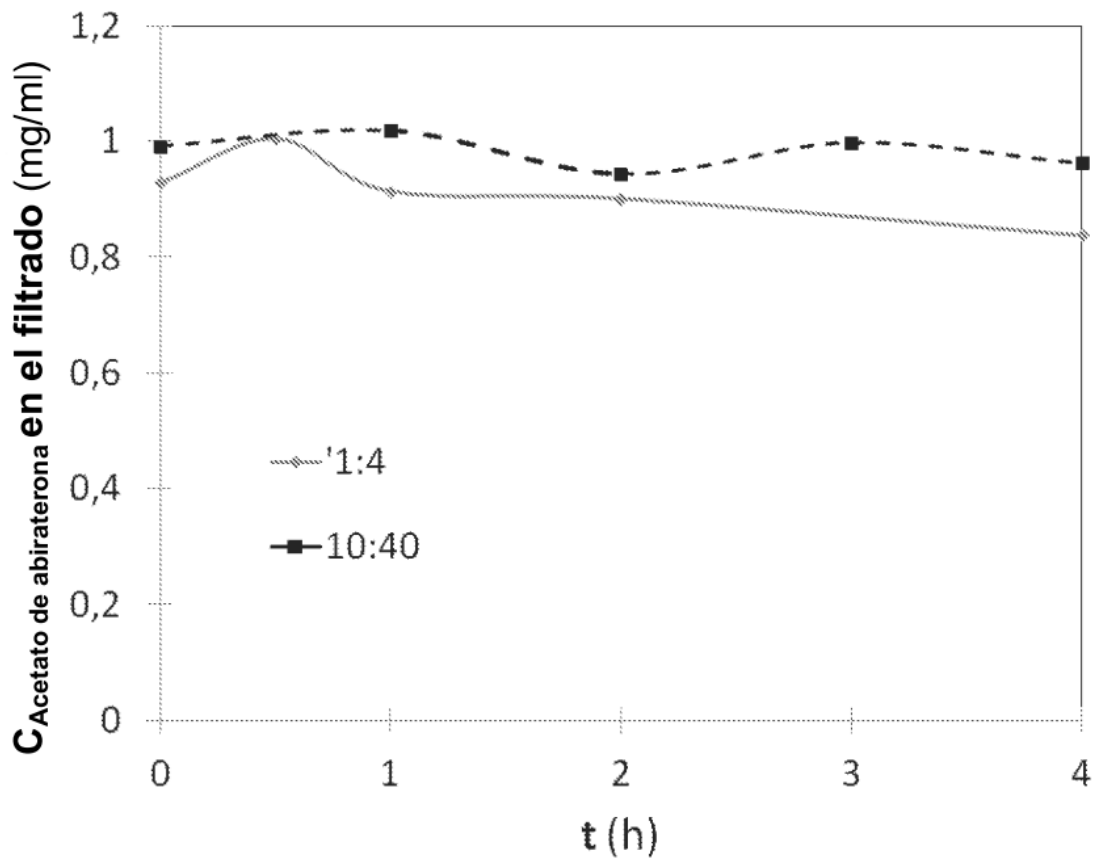


Figura 9

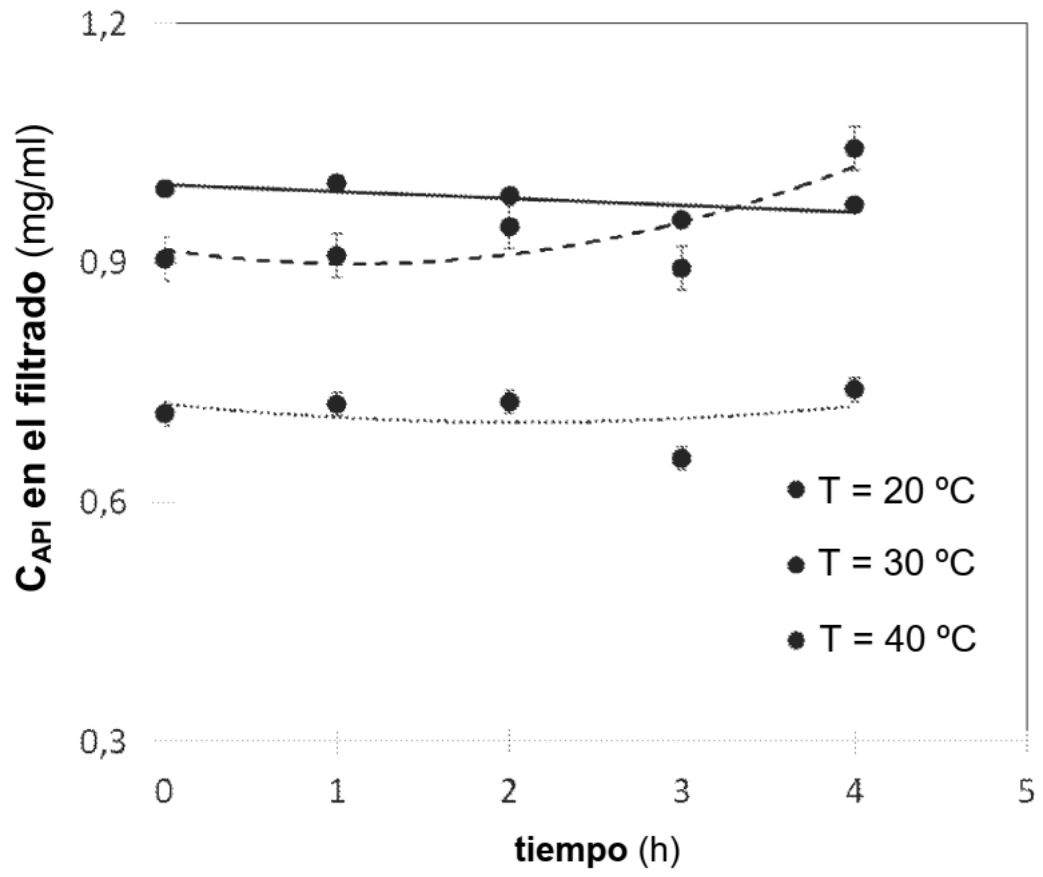


Figura 10

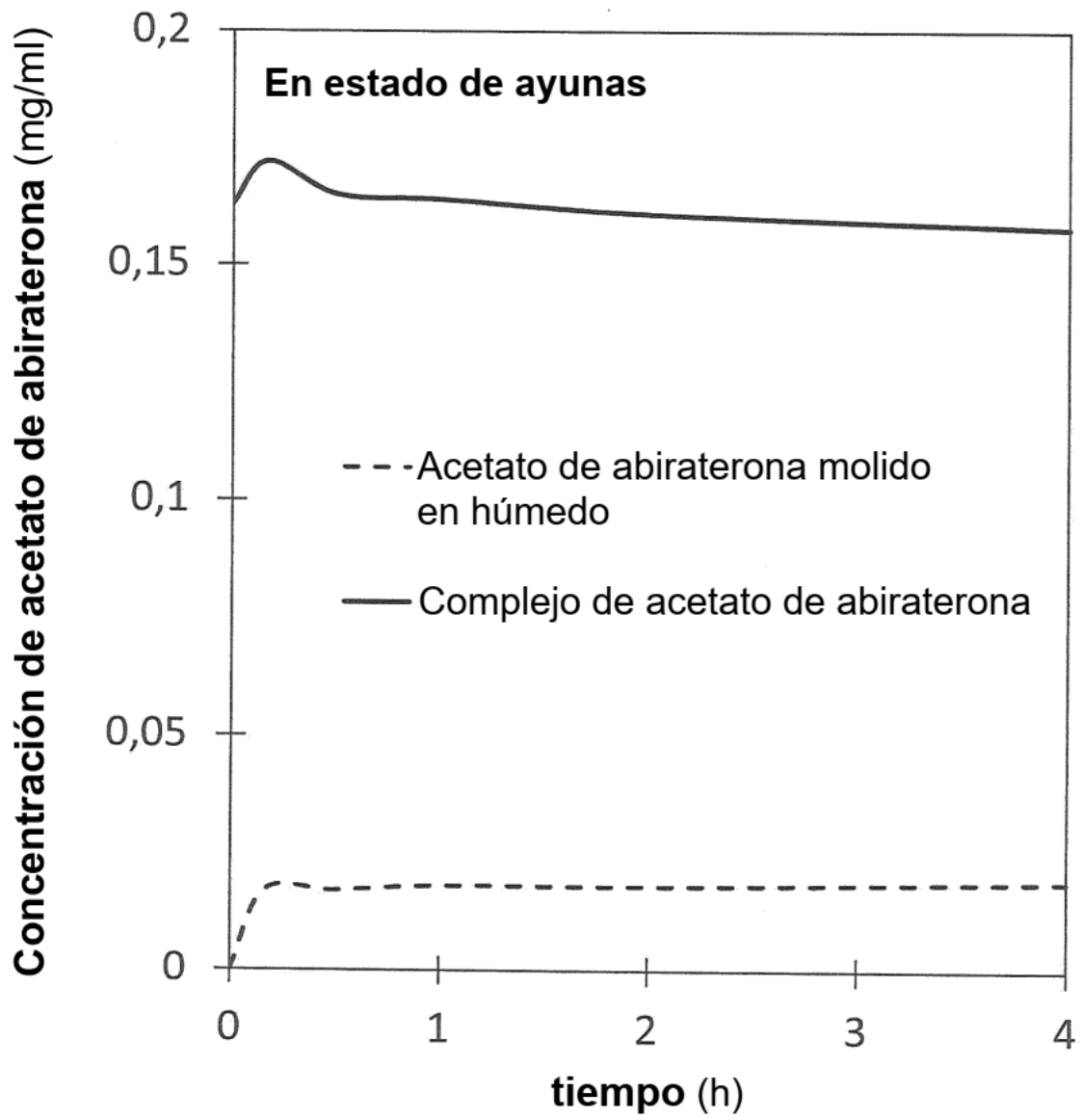


Figura 11

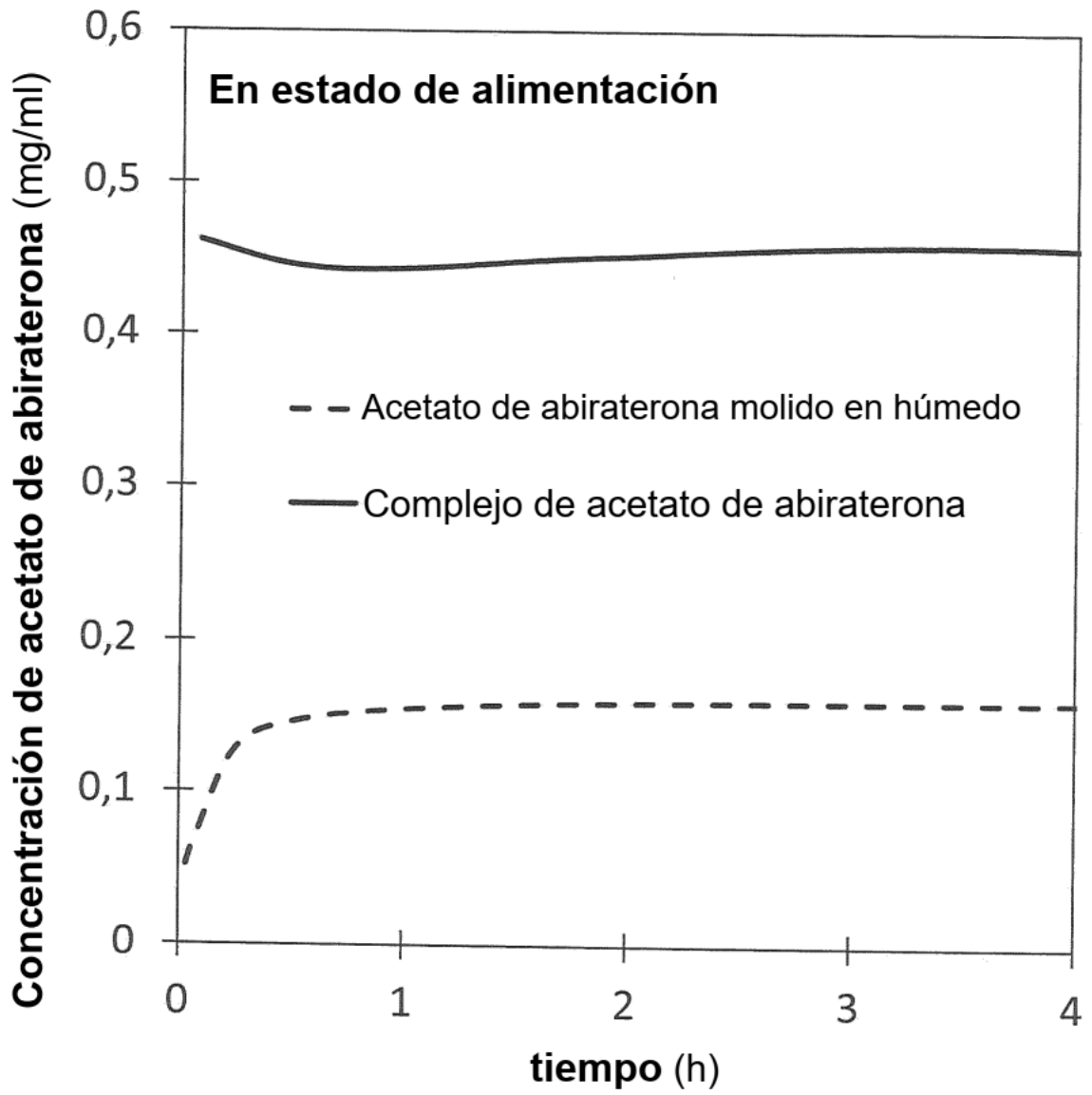


Figura 12

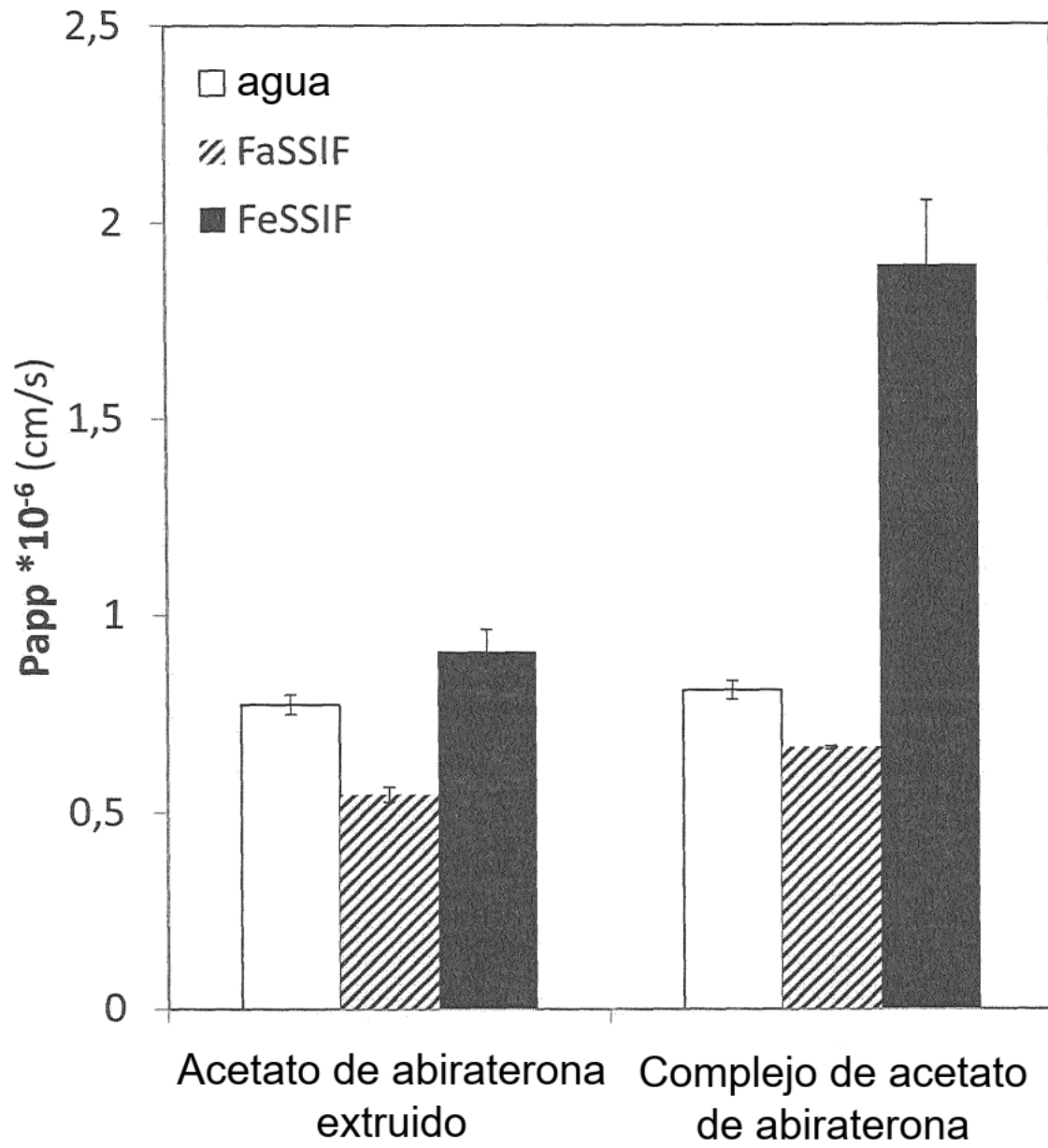


Figura 13

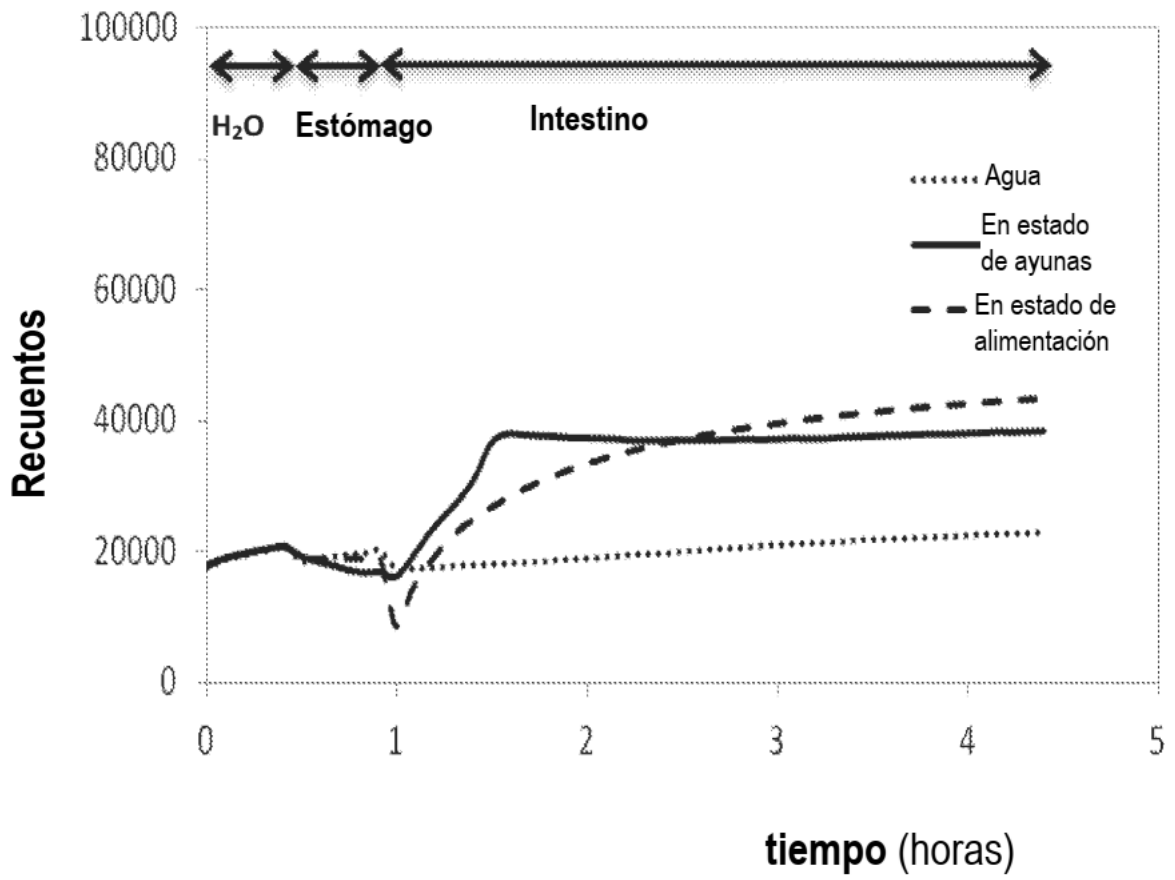


Figura 14

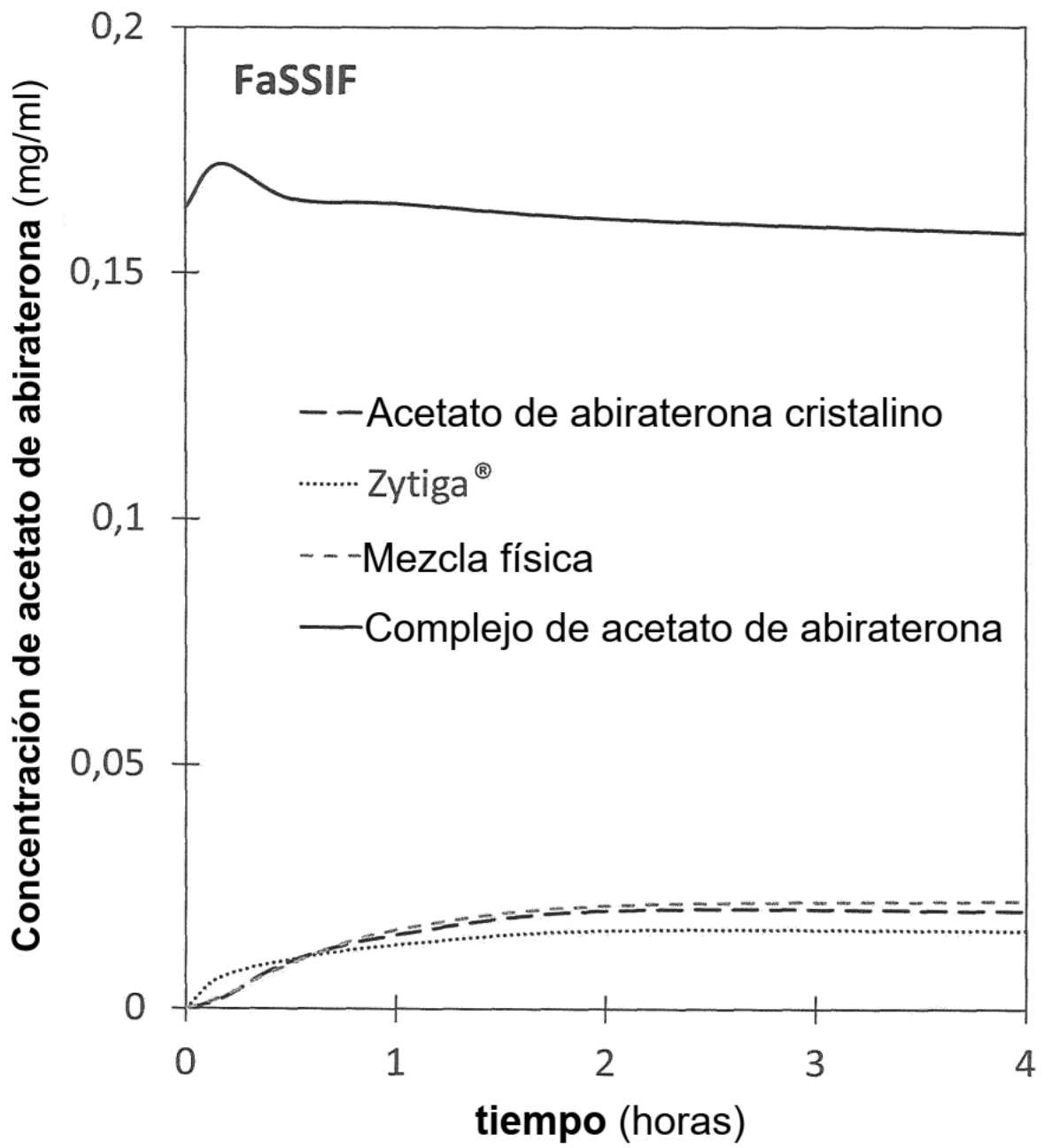


Figura 15

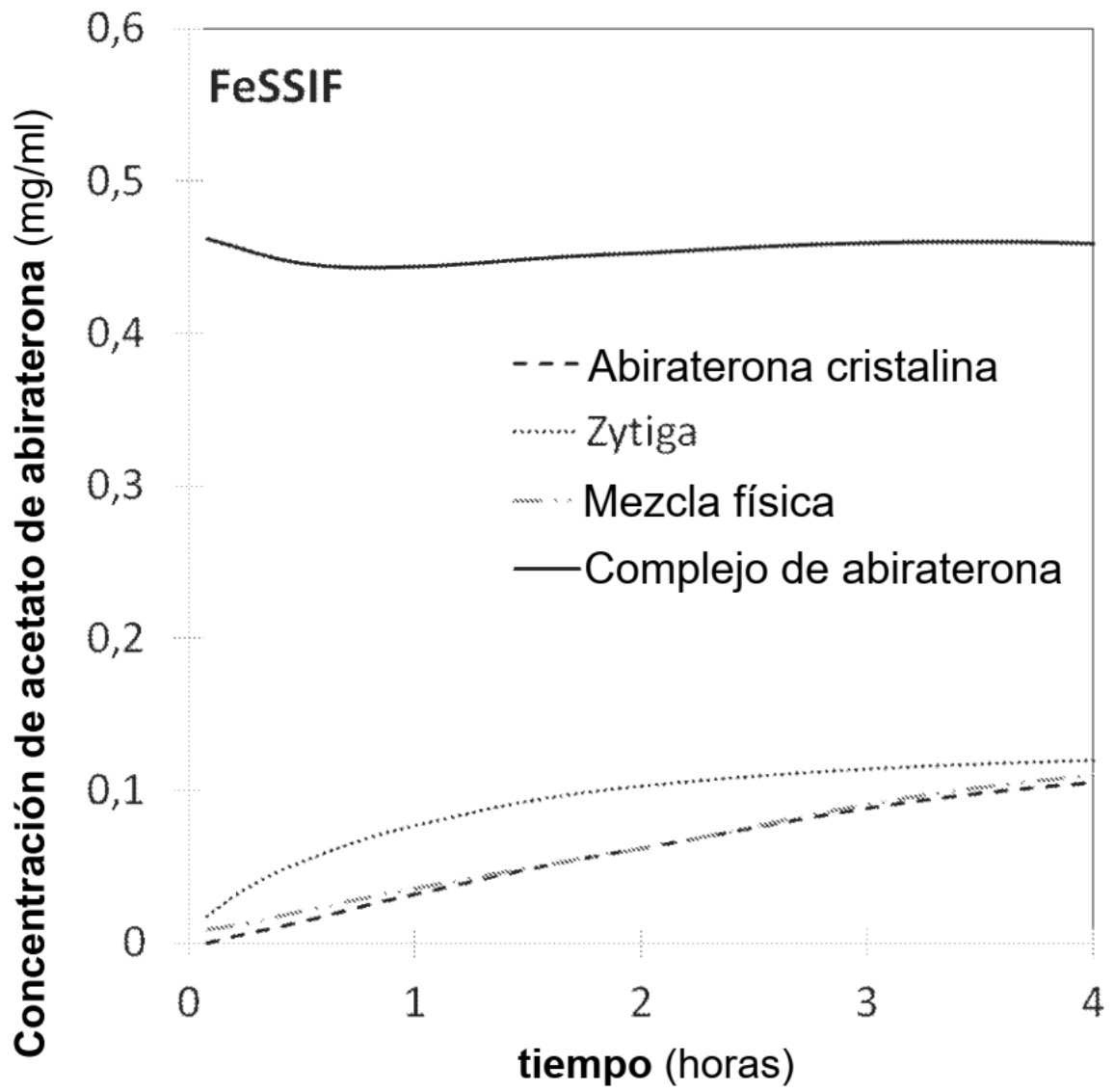


Figura 16

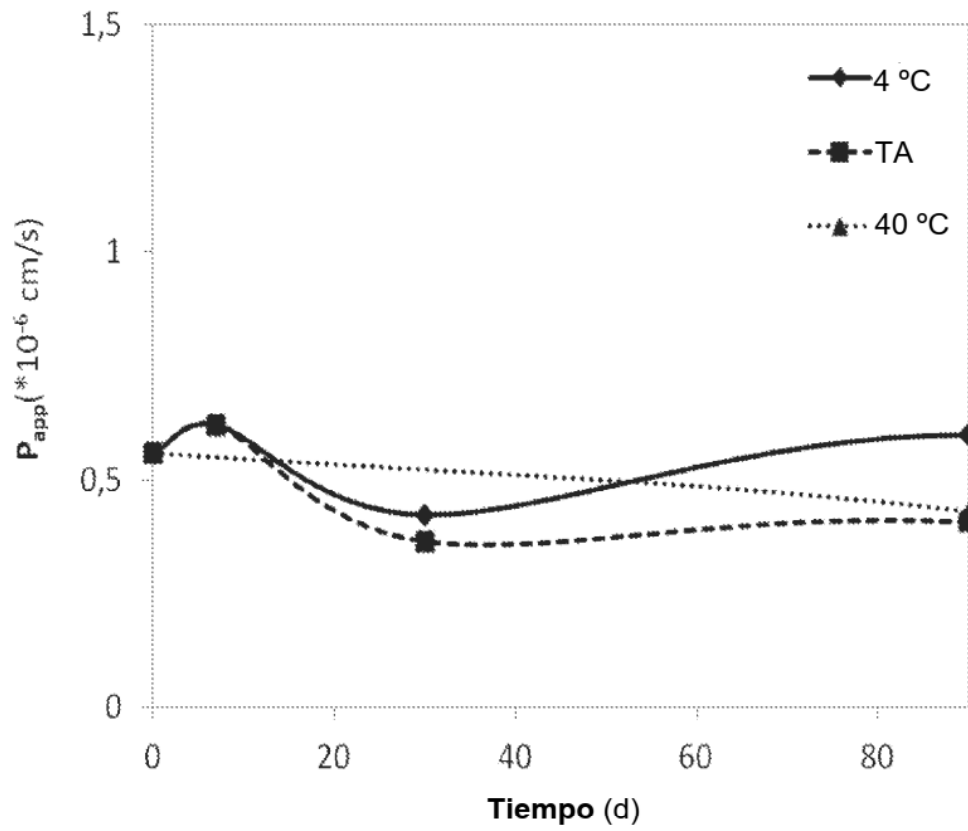


Figura 17

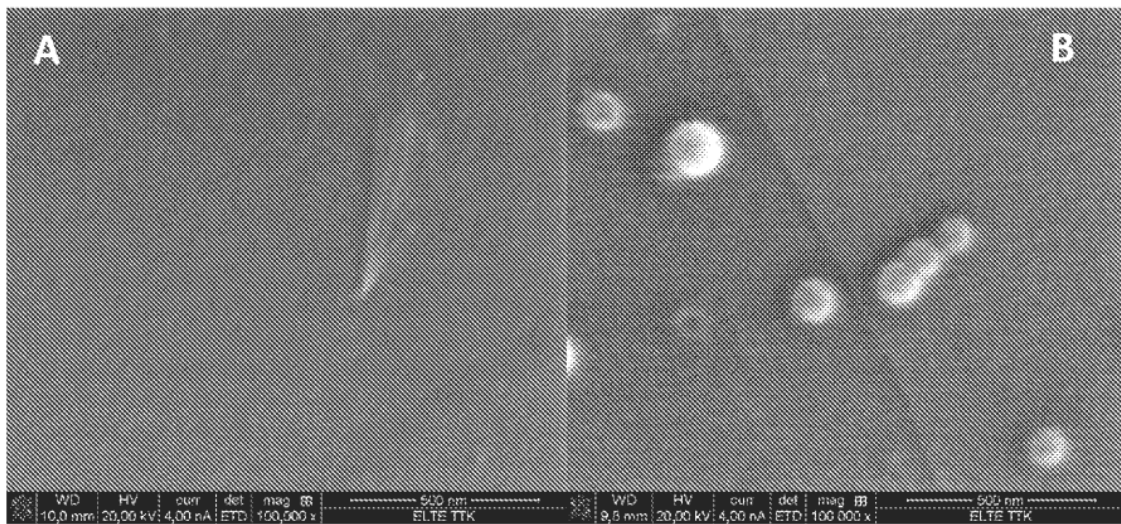


Figura 18

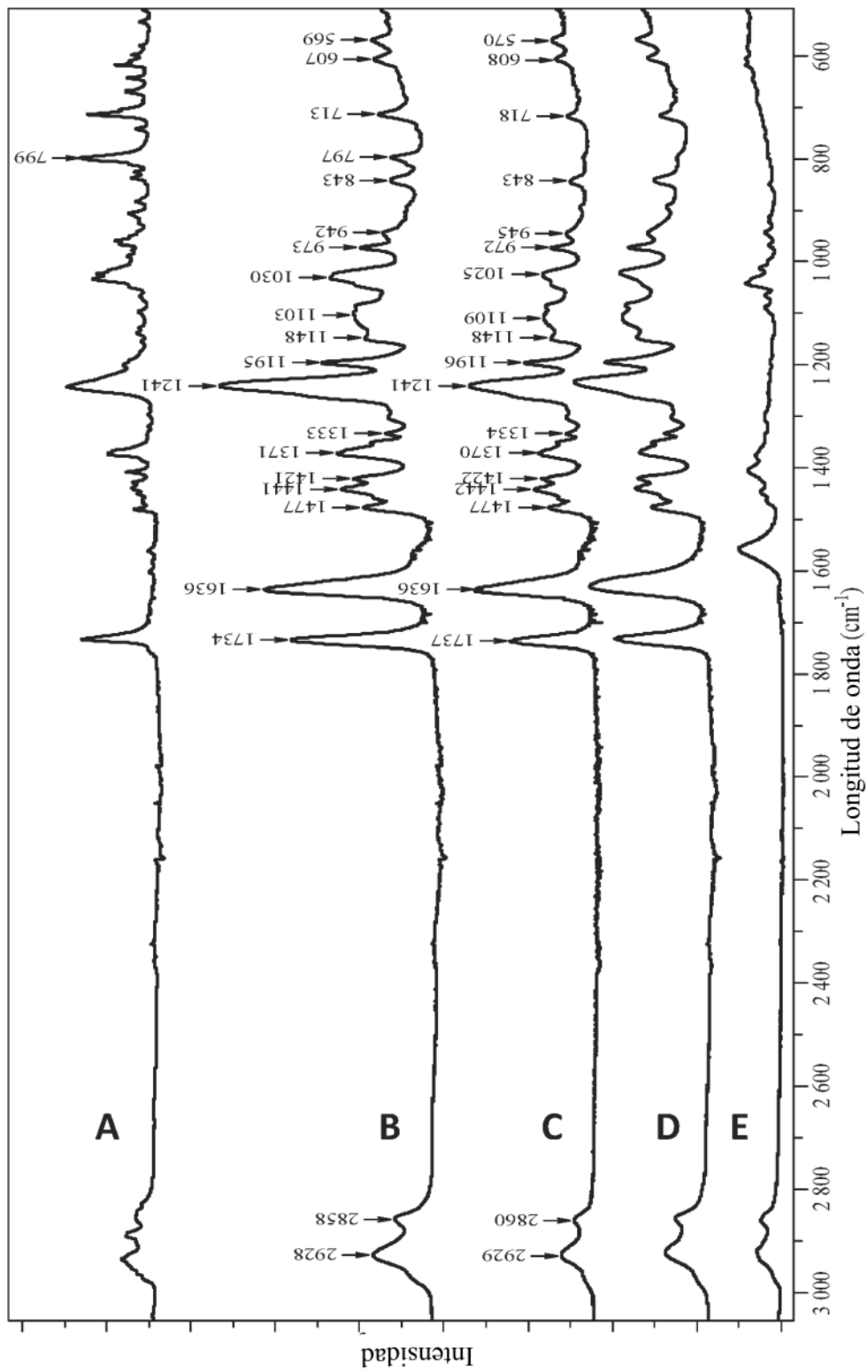


Figura 19

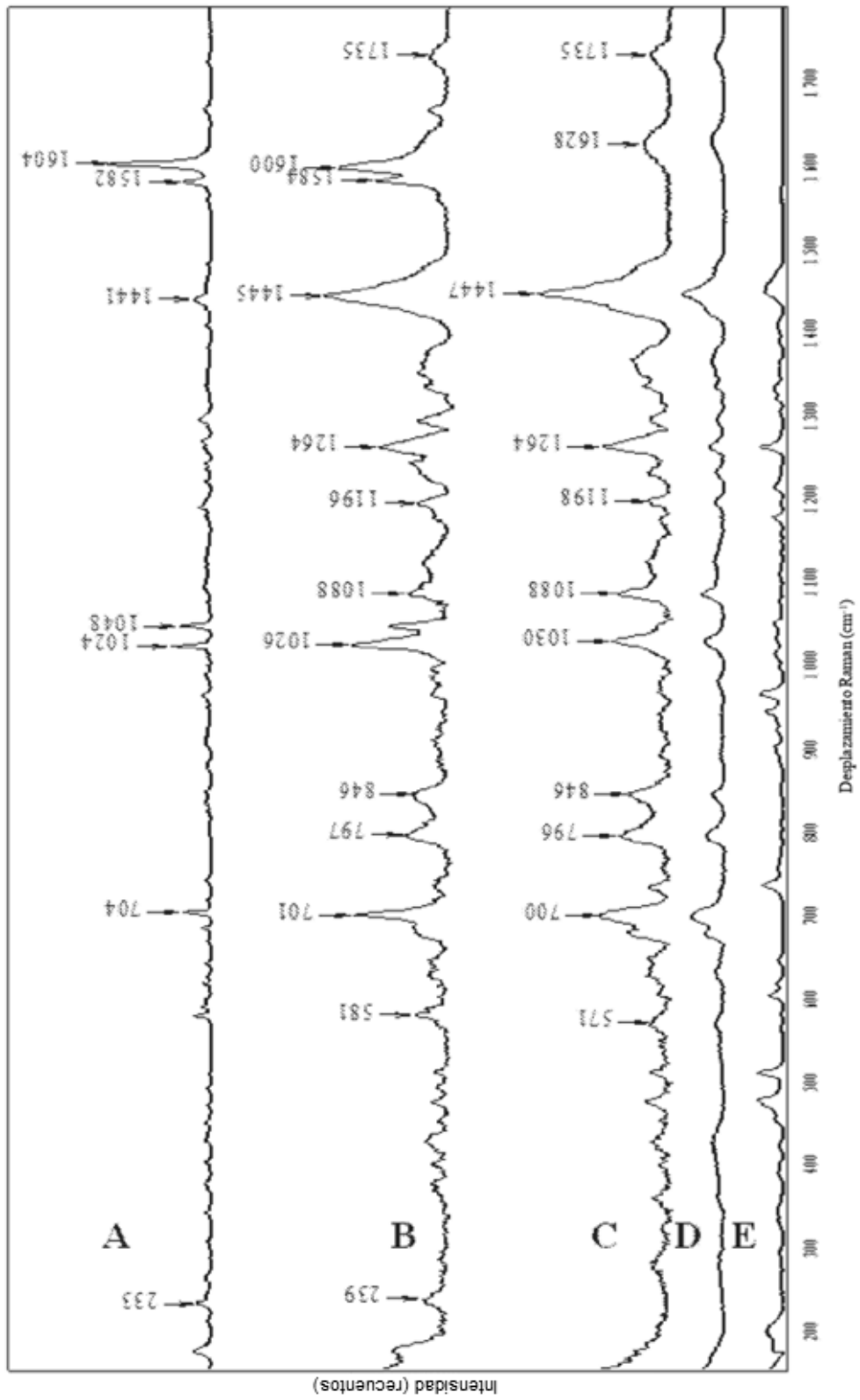


Figura 20

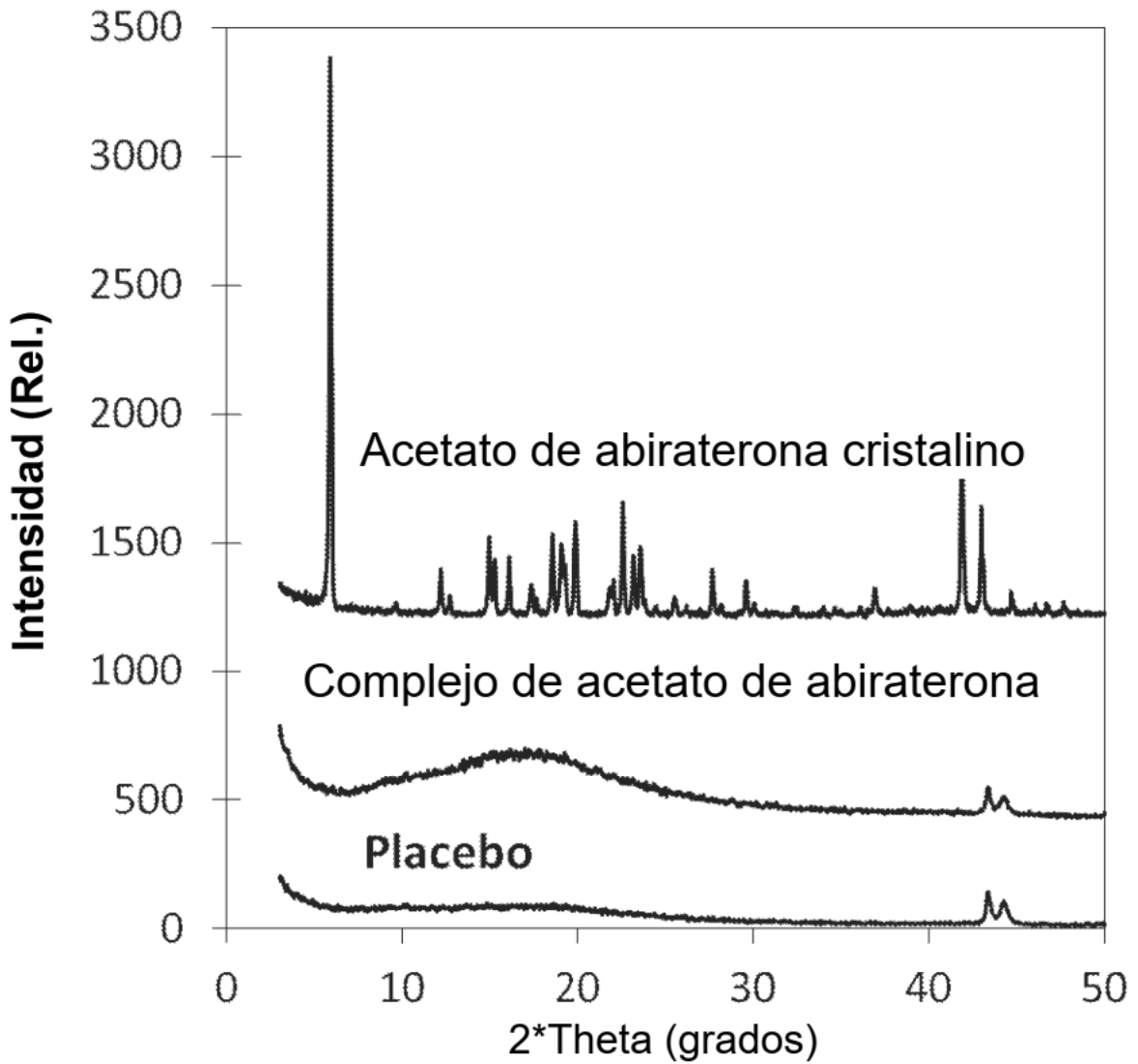


Figura 21

	pH
Justo después de la producción	
Reconstitución con 50 ml de agua purificada	7,35
Después de 2 meses de almacenamiento	
Reconstitución con 50 ml de agua purificada	7,40

Figura 22

ID de botella	Contenido de agua (%)	Promedio	DT
U0161	1,85		
U0161	1,74	1,84	0,10
U0161	1,93		

Medido a HR = 75 %

Figura 23

ID de botella: U0920	C _{Solución} (mg/ml)	Contenido de acetato de abiraterona (mg)
V _{agua Ph.Eur} = 50 ml	1,0404	52,02
Enjuagado con V _{agua Ph.Eur} = 10ml	0,0747	0,75
Enjuagado con V _{Metanol} = 10ml	0,0390	0,39
Total		53,16

Figura 24

Composición de la granulación de complejo de acetato de abiraterona		
Complejo de acetato de abiraterona granulado	Principio activo	31,32 % en p/p
Lactosa monohidrato (Flowlac 100)	Carga	31,32 % en p/p
Celulosa microcristalina (Vivapur 101)	Carga	15,66 % en p/p
Croscarmelosa sódica	Disgregante	14,99 % en p/p
Desoxicolato sódico	Agente de soporte de absorción	6,71 % en p/p

Figura 25

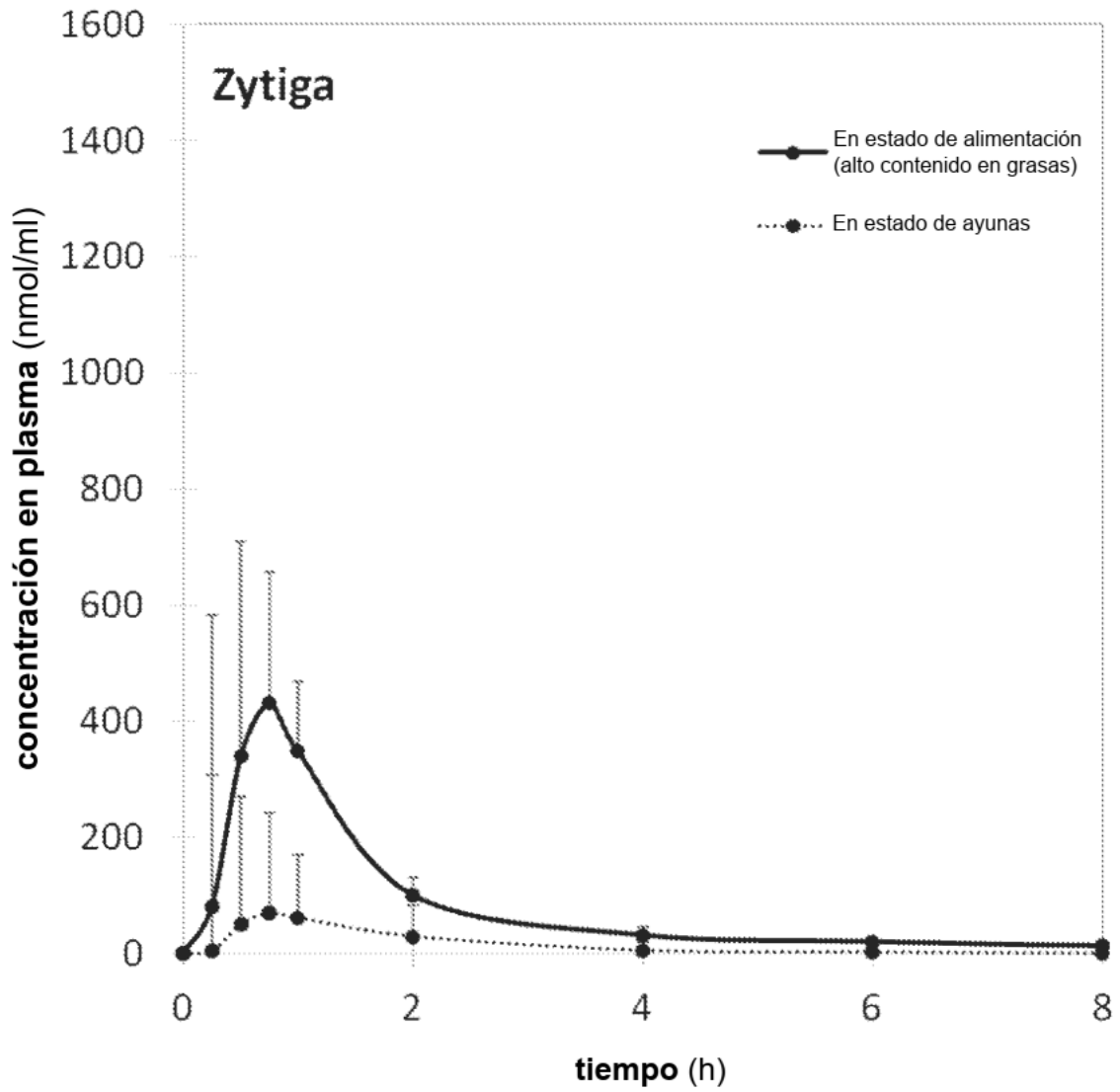


Figura 26

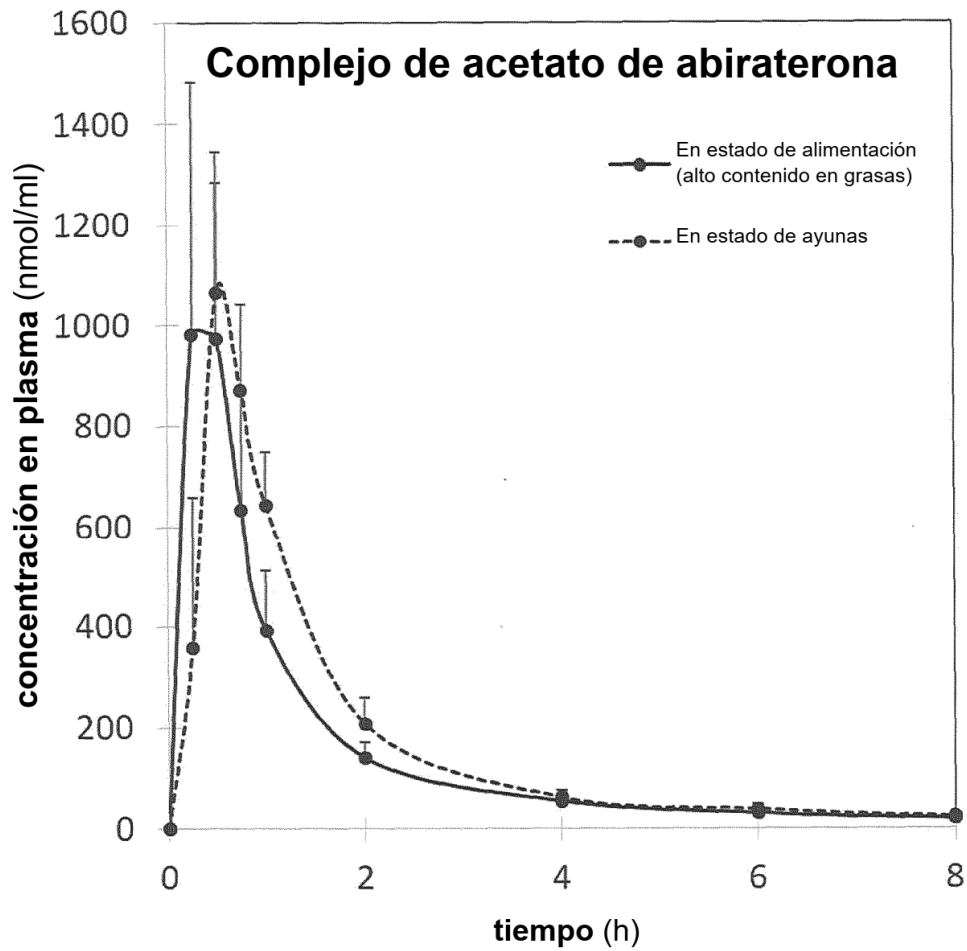


Figura 27

Artículo de ensayo	Condición de alimentación	t _{máx} (h)	C _{máx} (nmol/ml)	AUC _{última} (h*nmol/ml)
Complejo de acetato de abiraterona	En estado de ayunas	0,50 ± 0	1064 ± 219	1575 ± 339
Complejo de acetato de abiraterona	Comida alta en grasa	0,38 ± 0,13	1086 ± 433	1345 ± 435
Zytiga	En estado de ayunas	1,06 ± 0,54	76 ± 38	138 ± 75
Zytiga	Comida alta en grasa	0,81 ± 13	443 ± 215	773 ± 300

Figura 28

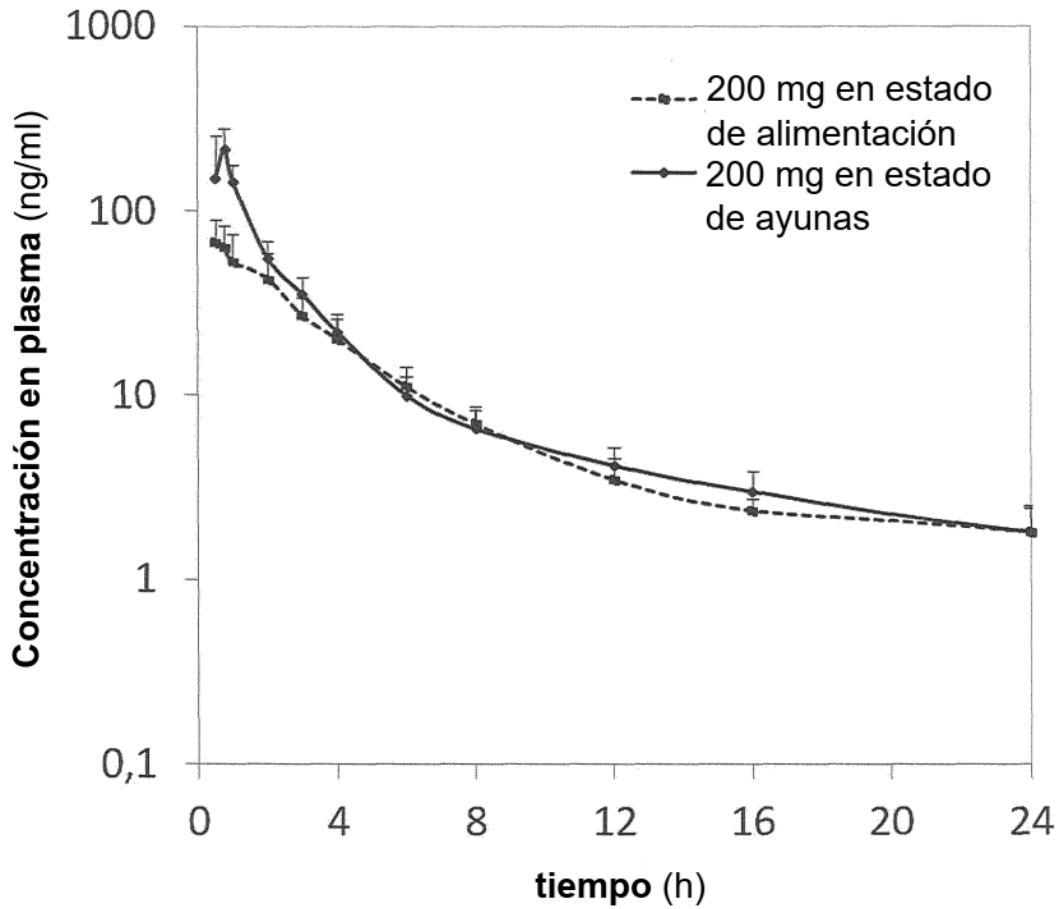


Figura 29

	ZYTIGA EN ESTADO DE AYUNAS*	COMPLEJO DE ACETATO DE ABIRATERONA, EN ESTADO DE AYUNAS	COMPLEJO DE ACETATO DE ABIRATERONA, EN ESTADO DE ALIMENTACIÓN
Dosis (mg)	1000	200	200
AUC _{última} (ng*h/ml)	503 (100)	399 (80)	295 (59)
(% de 1.000 mg de Zytiga)			
C _{máx} (ng/ml)	93,5	206	72
Variabilidad (% de CV en AUC _{última})	0,5	0,3	0,2
Variabilidad (AUC _{última} máx/mín)	9	2,3	2,2
Efecto alimentario (AUC _{última} en estado de alimentación/ayunas)	5		0,74
t _{1/2} (h)	16	15	13

Figura 30