

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 764 459**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.05.2016 PCT/IB2016/053040**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2016 WO16193860**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2016 E 16726192 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019 EP 3302565**

54 Título: **Formas de dosificación sólidas de palbociclib**

30 Prioridad:

04.06.2015 US 201562171177 P

06.05.2016 US 201662332973 P

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

03.06.2020

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**IBRAHIM, FADY MAKRAM LOUIZ;
MULLARNEY, MATTHEW PATRICK;
SHANKER, RAVI MYSORE;
SPONG, BARBARA RODRIGUEZ y
WANG, JIAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 764 459 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

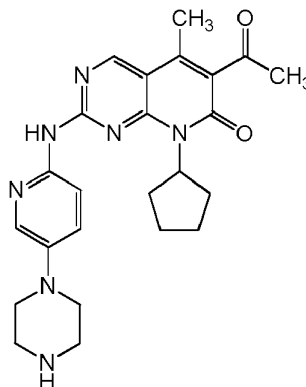
Formas de dosificación sólidas de palbociclib

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a formas de dosificación sólidas de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona (de aquí en adelante palbociclib), que tiene características farmacocinéticas deseables que exhiben propiedades favorables de estabilidad de almacenamiento y disolución.

Descripción de la técnica relacionada

Palbociclib es un inhibidor potente y selectivo de CDK4 y CDK6, que tiene la estructura:



10 Palbociclib se describe en WHO Drug Information, vol. 27, núm. 2, página 172 (2013). Palbociclib y sus sales farmacéuticamente aceptables se divulgan en la Publicación internacional N° WO 2003/062236 y en las Patentes U.S. N° 6.936.612, 7.208.489 y 7.456.168; Publicación Internacional N° WO 2005/005426 y Patentes U.S. N° 7.345.171 y 7.863.278; Publicación internacional N° WO 2008/032157 y Patente U.S. N° 7.781.583; y Publicación Internacional No. WO 2014/128588.

15 Palbociclib está aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico negativo al factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) positivo al receptor de hormonas (HR) en combinación con letrozol como terapia endocrina inicial o en combinación con fulvestrant después de la progresión de la enfermedad en terapia endocrina. El fármaco es vendido por Pfizer con el nombre comercial IBRANCE® en forma de dosificación en cápsula de liberación inmediata (IR) que comprende palbociclib como base libre para administración oral.

20 Palbociclib es un compuesto dibásico y tiene dos grupos básicos con pKa de aproximadamente 7,3 (el nitrógeno de piperazina secundario) y 4,1 (el nitrógeno de piridina). La solubilidad de la base libre de palbociclib depende del pH. Palbociclib es soluble en agua a pH bajo (2,1-4,5), mientras que la solubilidad disminuye dramáticamente a medida que el pH sube por encima de 4,5. Palbociclib tiene poca solubilidad en agua (9 µg/ml) a pH 7,9. La administración concomitante de agentes que aumentan el pH gástrico puede alterar la solubilidad y la absorción de las formulaciones de base libre de palbociclib.

25 La absorción y la biodisponibilidad de un agente terapéutico pueden verse afectadas por numerosos factores cuando se administra por vía oral, incluido si el sujeto está en estado alimentado o en ayunas, y el uso de ciertos medicamentos, tales como inhibidores de la bomba de protones (IBP) o antagonistas de los receptores H2, así como ciertas condiciones médicas. Los compuestos que tienen una solubilidad dependiente del pH, particularmente compuestos básicos, pueden exhibir propiedades farmacocinéticas indeseables, tales como absorción pobre y/o biodisponibilidad reducida, lo que puede dar como resultado una variabilidad significativa entre pacientes e intrapacientes.

30 Sigue existiendo la necesidad de descubrir formas de dosificación mejoradas de palbociclib que tengan una disolución favorable y perfiles farmacocinéticos, que también demuestren una buena estabilidad al almacenamiento. Sorprendentemente, se ha encontrado que las formas de dosificación sólidas de acuerdo con la presente invención demuestran una excelente estabilidad al almacenamiento y proporcionan un suministro de palbociclib sustancialmente independiente del pH sin efectos alimentarios significativos o interacciones adversas con los PPI.

Breve sumario de la invención.

40 En un primer aspecto, la divulgación proporciona una forma de dosificación sólida que comprende palbociclib, un ácido soluble en agua y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un segundo aspecto, la divulgación proporciona una forma de dosificación sólida de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, en la que la forma de dosificación cuando se agrega a un medio de prueba que comprende 500 ml de tampón de acetato pH 5,5 10 mM a 37 °C en un USP 2 giratorio estándar el aparato de paleta con las paletas girando a 50 rpm disuelve: (a) no menos del 35 % de palbociclib en 15 minutos; (b) no menos del 45 % de palbociclib en 30 minutos; (c) no menos del 55 % en 60 minutos; o (d) dos o más de (a), (b) y (c).

En un tercer aspecto, la divulgación proporciona una forma de dosificación sólida de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, en la que la forma de dosificación cuando se agrega a un medio de prueba que comprende 500 ml de tampón de fosfato pH 6,5 50 mM y NaCl 0,1 M a 37 °C en el aparato de paleta giratoria USP 2 estándar con las paletas girando a 50 rpm disuelve: (a) no menos del 15 % de palbociclib en 15 minutos; (b) no menos del 20 % de palbociclib en 30 minutos; (c) no menos del 25 % de palbociclib en 60 minutos; o (d) dos o más de (a), (b) y (c).

En algunas realizaciones, la divulgación proporciona una forma de dosificación sólida de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, en la que la forma de dosificación cuando se agrega a un medio de prueba que comprende 500 ml de tampón de fosfato pH 6,5 50 mM y NaCl 0,1 M a 37 °C en un estándar El aparato de paleta giratoria USP 2 con las paletas girando a 50 rpm disuelve: (a) no menos del 20 % de palbociclib en 15 minutos; (b) no menos del 30 % de palbociclib en 30 minutos; (c) no menos del 25 % de palbociclib en 60 minutos; o (d) dos o más de (a), (b) y (c).

En otras realizaciones, la divulgación proporciona una forma de dosificación sólida de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, en la que la forma de dosificación cuando se agrega a un medio de prueba que comprende 500 ml de tampón de fosfato pH 6,5 50 mM y NaCl 0,1 M a 37 °C en un aparato de paleta giratoria USP 2 estándar con las paletas girando a 50 rpm disuelve: (a) no menos del 40 % de palbociclib en 15 minutos; (b) no menos del 35 % de palbociclib en 30 minutos; (c) no menos del 25 % de palbociclib en 60 minutos; o (d) dos o más de (a), (b) y (c).

En un cuarto aspecto, la divulgación proporciona una forma de dosificación sólida de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, en la que la forma de dosificación: (a) tiene una relación media de alimentación/ayuno del área bajo la curva de concentración plasmática frente a tiempo (AUC) de 0,8 a 1,25 después de la administración de una dosis oral única a un sujeto; (b) tiene una relación media de alimentación/ayuno de la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) de 0,8 a 1,25 después de la administración de una dosis oral única a un sujeto; o (c) ambos (a) y (b).

En un quinto aspecto, la divulgación proporciona una forma de dosificación sólida de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, en la que la forma de dosificación: (a) proporciona un AUC medio en ayunas en el intervalo de 80 % a 125 % del AUC medio en ayunas para una cápsula oral de liberación inmediata (IR) de control que contiene una cantidad equivalente de palbociclib después de la administración de una dosis oral única a un sujeto; o (b) proporciona una $C_{\text{máx}}$ media en ayunas en el intervalo de 80 % a 125 % de la $C_{\text{máx}}$ media en ayunas para una cápsula oral de liberación inmediata (IR) de control que contiene una cantidad equivalente de palbociclib después de la administración de una dosis oral única a un sujeto; o (c) ambos (a) y (b).

En un sexto aspecto, la divulgación proporciona una forma de dosificación sólida de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, en la que la forma de dosificación: (a) proporciona un AUC medio en presencia de un inhibidor de la bomba de protones (PPI) en el intervalo del 80 % al 125 % del AUC medio en ausencia del IBP después de la administración de una dosis oral única a un sujeto; (b) proporciona una $C_{\text{máx}}$ media en presencia de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) en el intervalo de 80 % a 125 % de la $C_{\text{máx}}$ media en ausencia del IBP después de la administración de una dosis oral única a un sujeto; o (c) ambos (a) y (b). En algunas de tales realizaciones, el PPI es rabeprazol.

En un séptimo aspecto, la divulgación proporciona una forma de dosificación sólida de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, en la que la forma de dosificación exhibe menos del 0,3 % de aducto ácido en peso después del almacenamiento durante 96 días a 30 °C y 75 % de humedad relativa (HR).

En un octavo aspecto, la divulgación proporciona una forma de dosificación sólida de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, en la que la forma de dosificación exhibe menos del 1,0 % de aducto ácido en peso después del almacenamiento durante 2 años a 30 °C y 75 % de HR.

En un noveno aspecto, la divulgación proporciona una forma de dosificación sólida de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, en la que la forma de dosificación exhibe menos del 0,05 % de aducto ácido en peso después del almacenamiento durante 1 año a 25 °C/60 % de HR. En algunas de tales realizaciones, la forma de dosificación se empaca con un bote desecante en una botella usando un sello de inducción de calor.

En algunas realizaciones de cada uno de los aspectos de la divulgación, el ingrediente farmacéutico activo (API), palbociclib, comprende del 10 % al 35 % de la forma de dosificación en peso. En realizaciones específicas, palbociclib comprende aproximadamente el 20 % en peso de la forma de dosificación.

- En algunas realizaciones de cada uno de los aspectos de la divulgación, el ácido soluble en agua comprende del 5 % al 40 % en peso de la forma de dosificación. En realizaciones particulares, el ácido soluble en agua comprende del 5 % al 25 % en peso de la forma de dosificación. En otras realizaciones, el ácido soluble en agua comprende del 5 % al 15 % de la forma de dosificación en peso. En realizaciones más particulares, el ácido soluble en agua comprende aproximadamente el 10 % en peso de la forma de dosificación.
- En algunas de tales realizaciones, el ácido soluble en agua se selecciona del grupo que consiste en ácido succínico, ácido málico y ácido tartárico. En realizaciones específicas de acuerdo con la invención, el ácido soluble en agua es ácido succínico. En otras realizaciones, el ácido soluble en agua es ácido málico. En realizaciones adicionales, el ácido soluble en agua es ácido tartárico.
- En una realización preferente de cada uno de los aspectos descritos en este documento, la forma de dosificación sólida comprende de 10 % en peso a 35 % en peso de palbociclib, de 5 % en peso a 25 % en peso de un ácido soluble en agua seleccionado del grupo que consiste en ácido succínico, ácido málico y ácido tartárico, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En realizaciones particulares de acuerdo con la invención, el ácido soluble en agua es ácido succínico. En algunas de tales realizaciones de la invención, la forma de dosificación sólida comprende aproximadamente 20 % en peso de palbociclib, aproximadamente 10 % en peso de ácido succínico y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- En algunas realizaciones de cada uno de los aspectos aquí descritos, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende uno o más de los siguientes excipientes farmacéuticamente aceptables: diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes y agentes con actividad de superficie. Tales excipientes pueden incorporarse en forma de comprimidos ya sea intragranularmente o extragranularmente, y los comprimidos pueden comprender los mismos o diferentes excipientes que los componentes intragranulares o extragranulares. Por ejemplo, una formulación de comprimido puede comprender un lubricante intragranular, un lubricante extragranular o un lubricante intragranular y extragranular que puede ser igual o diferente.
- En algunas realizaciones de cada uno de los aspectos descritos en el presente documento, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende al menos un diluyente, en el que el diluyente comprende 50 % en peso a 75 % en peso de la forma de dosificación sólida. En ciertas realizaciones, el vehículo comprende al menos un diluyente seleccionado del grupo que consiste en celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, manitol, sorbitol, xilitol, carbonato de magnesio, fosfato de calcio dibásico y fosfato de calcio tribásico. En realizaciones específicas, el diluyente es celulosa microcristalina.
- En otras realizaciones de cada uno de los aspectos descritos en el presente documento, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende un lubricante, en el que el lubricante comprende del 0,5 % en peso al 10 % en peso de la forma de dosificación sólida. En ciertas realizaciones, el vehículo comprende al menos un lubricante seleccionado del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc y estearilfumarato de sodio. En realizaciones específicas, el lubricante es estearato de magnesio, que puede incluirse intragranularmente, extragranularmente o ambos. En otras realizaciones, el lubricante es estearil fumarato de sodio. Otras realizaciones comprenden tanto estearato de magnesio como estearilfumarato de sodio como lubricantes, que pueden incluirse intragranularmente, extragranularmente o ambos.
- En realizaciones adicionales de cada uno de los aspectos descritos en el presente documento, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende al menos un desintegrante, en el que el desintegrante comprende del 5 % en peso al 10 % en peso de la forma de dosificación sólida. En ciertas realizaciones, el vehículo comprende al menos un desintegrante seleccionado del grupo que consiste en crospovidona, croscarmelosa de sodio y almidón glicolato de sodio. En realizaciones específicas, el desintegrante es la crospovidona.
- En realizaciones frecuentes de cada uno de los aspectos descritos en este documento, la forma de dosificación sólida de la invención está en forma de un comprimido. En algunas realizaciones, el comprimido está recubierto con película. En algunas realizaciones, el comprimido es un comprimido monocapa. En otras realizaciones, el comprimido es un comprimido bicapa. En realizaciones particulares, los comprimidos de la invención comprenden palbociclib en la cantidad de 25 mg, 75 mg, 100 mg o 125 mg. En realizaciones específicas, los comprimidos de la invención comprenden palbociclib en la cantidad de 125 mg.
- Las realizaciones frecuentes de cada uno de los aspectos de la invención, la forma de dosificación sólida está en forma de un comprimido. En algunas realizaciones, el comprimido es un comprimido monocapa. En otras realizaciones, el comprimido es un comprimido bicapa.
- En algunas realizaciones de los aspectos y realizaciones descritas aquí, la cantidad de palbociclib en la forma de dosificación es 25 mg, 75 mg, 100 mg o 125 mg. En realizaciones específicas, la cantidad de palbociclib en la forma de dosificación es 125 mg.
- Cada una de las realizaciones de la presente invención descrita en el presente documento puede combinarse con una o más de otras realizaciones de la presente invención descritas en el presente documento que no sean inconsistentes con las realizaciones con las que se combina.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Datos de disolución *in vitro* para formulaciones prototipo que comprenden ocho ácidos de prueba solubles en agua (ácidos málico, maleico, succínico, fumárico, tartárico, tosilico, benzoico y bencenosulfónico) a 37 °C en una solución tampón de acetato de sodio 10 mM de pH 5,5 en un aparato USP 2 con paletas girando a 50 rpm.

Figura 2. Datos de disolución *in vitro* para formulaciones prototipo que comprenden ácido succínico, ácido málico y ácido tartárico a 37 °C en una solución tampón de acetato de sodio 10 mM pH 5,5 en un aparato USP 2 con paletas girando a 50 rpm.

Figura 3. Datos de disolución *in vitro* sin decaimiento para formulaciones prototipo que comprenden ácido succínico a 37 °C en una solución tampón de fosfato 50 mM pH 6,5 que contiene + NaCl 0,1 M, en un aparato USP 2 con paletas girando a 50 rpm.

Figura 4. Datos de disolución *in vitro* sin decaimiento para las formulaciones A1, A2 y B a 37 °C en una solución tampón de fosfato 50 mM de pH 6,5 que contiene NaCl + 0,1 M, en un aparato USP 2 con paletas girando a 50 rpm.

Descripción detallada de la invención

La presente invención puede entenderse más fácilmente haciendo referencia a la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferentes de la invención y los Ejemplos incluidos en el presente documento. Debe entenderse que la terminología utilizada en este documento tiene el propósito de describir realizaciones específicas solamente y no pretende ser limitante. Debe entenderse además que, a menos que se defina específicamente en este documento, la terminología utilizada en este documento debe recibir su significado tradicional tal como se conoce en la técnica relevante.

Como se usa en este documento, la forma singular "un", "uno, una" y "el, la" incluyen referencias en plural a menos que se indique otra cosa. Por ejemplo, "un" excipiente incluye uno o más excipientes.

El término "aproximadamente" significa que tiene un valor que cae dentro de un estándar de error aceptado de la media cuando es considerado por experto en la técnica. Con frecuencia, el término "aproximadamente" se refiere a $\pm 15\%$, preferiblemente $\pm 10\%$, y más preferiblemente $\pm 5\%$ del valor o intervalo al que se refiere. Por ejemplo, "aproximadamente 10 % en peso" significa 10 % en peso $\pm 1,5\%$ en peso, preferiblemente 10 % en peso $\pm 1\%$ en peso, y más preferiblemente 10 % en peso $\pm 0,5\%$ en peso.

A menos que se indique otra cosa en el presente documento, palbociclib se refiere a la forma de base libre de 6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-8H-pirido[2,3-d]pirimidin-7-ona, que puede estar presente en forma cristalina o amorfa, o una mezcla de formas amorfas y cristalinas.

La absorción de los fármacos administrados por vía oral puede verse afectada por los cambios en el pH a medida que el fármaco pasa a través del tracto gastrointestinal (GI). La absorción puede ocurrir en diferentes lugares a lo largo del tracto gastrointestinal, por ejemplo, en el revestimiento de las mejillas o en el estómago, el duodeno, el yeyuno, el íleon o el colon. El pH difiere en cada sitio de absorción, y el pH del estómago (pH 1-3,5) difiere significativamente del pH del intestino delgado (pH 4,5-8). Los fármacos que tienen una solubilidad dependiente del pH pueden precipitarse de la solución a medida que el fármaco pasa a través del tracto gastrointestinal, lo que da como resultado una variabilidad entre pacientes o intrapacientes en la extensión y/o tasa de absorción entre dosis o pacientes.

El pH del tracto GI también puede variar en base a si un paciente o sujeto está en estado alimentado o en ayunas. En general, el tiempo de residencia gástrica de un fármaco es mayor en presencia de alimentos que en ayunas. Si la biodisponibilidad de un fármaco se ve significativamente afectada por la presencia o ausencia de alimentos en el tracto gastrointestinal, se dice que el medicamento exhibe un "efecto alimentario". La tasa de vaciado gástrico también puede influir en la concentración del fármaco en la solución disponible para su absorción en diferentes sitios a lo largo del tracto GI.

La coadministración de ciertos medicamentos, así como afecciones médicas tales como la aclorhidria, también pueden afectar el pH del tracto GI. El uso de agentes reductores de ácido, tal como los inhibidores de la bomba de protones (PPIs) o los antagonistas de los receptores H2, puede dar como resultado un pH estomacal relativamente alto, lo que puede resultar en una disolución parcial de fármacos que tienen una solubilidad dependiente del pH en el estómago. La disolución adicional del fármaco no disuelto puede inhibirse por la baja solubilidad en el entorno de pH más alto del intestino superior. Esto puede dar como resultado una disolución no uniforme de fármacos que tienen una solubilidad dependiente del pH, lo que aumenta el riesgo de interacciones farmacológicas y puede conducir a una disminución de la absorción y un beneficio terapéutico reducido.

Un estudio en voluntarios sanos mostró que la exposición con el tratamiento con palbociclib (125 mg administrados una vez al día como una cápsula de base libre) aumentó marginalmente en sujetos alimentados (AUCinf, 23 % -27 %; C_{máx}, 21 % -24 %) versus en ayuno (AUCinf, 39 %; C_{máx}, 73 %), y la variabilidad PK se redujo considerablemente en el estado alimentado. Ruiz-Garcia et al., *Annals of Oncology* (2014) 25 (suppl_4): iv146-iv164. 10.1093/annonc/mdl331. Debido a la reducida variabilidad entre pacientes observada en el estado alimentado, se recomienda en el prospecto de los EE. UU. que las cápsulas de base libre comerciales de palbociclib se tomen con alimentos.

Cuando se formula un compuesto en un comprimido u otra forma de dosificación sólida, es deseable desarrollar una formulación que sea estable al almacenamiento a temperaturas y niveles de humedad relativa superiores a los encontrados típicamente. También se pueden buscar otras propiedades deseables en una formulación, tales como la disolución rápida de tal manera que el comprimido se disuelva rápidamente y el fármaco esté disponible para la absorción. Por consiguiente, una buena estabilidad de almacenamiento y una disolución rápida fueron, *inter alia*, características que se buscaban como características deseables para la presente invención.

La disolución del fármaco representa un factor crítico que afecta la tasa de absorción sistémica. Se han desarrollado una variedad de procedimientos *in vitro* para evaluar las propiedades de disolución de las formulaciones farmacéuticas, y las pruebas de disolución a veces se utilizan como un sustituto para la evaluación directa de la biodisponibilidad del fármaco. Véase, por ejemplo, Emmanuel et al., *Pharmaceutics* (2010), 2: 351-363, y las referencias citadas allí. Las pruebas de disolución miden el porcentaje de API que ha sido liberado del fármaco (es decir, comprimido o cápsula) y disuelto en el medio de disolución bajo condiciones de prueba controladas durante un período de tiempo definido. Para mantener las condiciones de decaimiento, la solubilidad de saturación del fármaco en los medios de disolución debe ser al menos tres veces la concentración del fármaco. Para compuestos de baja solubilidad, la disolución a veces puede determinarse bajo condiciones sin decaimiento. La disolución se ve afectada por las propiedades de la API (por ejemplo, tamaño de partícula, forma de cristal, densidad aparente), la composición del fármaco (por ejemplo, carga del fármaco, excipientes), el proceso de fabricación (por ejemplo, fuerzas de compresión) y la estabilidad bajo condiciones de almacenamiento (por ejemplo, temperatura, humedad).

Los procedimientos para evaluar la estabilidad de almacenamiento químico de las formas de dosificación sólidas bajo condiciones de envejecimiento acelerado se han descrito en la literatura. Véase, por ejemplo, S. T. Colgan, T. J. Watson, R. D. Whipple, R. Nosal, J. V. Beaman, D. De Antonis, "The Application of Science and Risk Based Concepts to Drug Substance Stability Strategies" *J. Pharm. Innov.* 7:205-2013 (2012); Waterman KC, Carella AJ, Gumkowski MJ, et al. Improved protocol and data analysis for accelerated shelf-life estimation of solid dosage forms. *Pharm Res* 2007; 24(4):780-90; and S. T. Colgan, R. J. Timpano, D. Diaz, M. Roberts, R. Weaver, K. Ryan, K. Fields, G. Scrivens, "Opportunities for Lean Stability Strategies" *J. Pharm. Innov.* 9:259-271 (2014).

Para las formas de dosificación sólidas de la presente invención, la formación de un aducto ácido de la fracción piperazinilo de palbociclib y el ácido soluble en agua es un degradante clave que es monitorizado para evaluar la estabilidad durante el almacenamiento.

Como se describe adicionalmente en este documento, la presente invención proporciona formas de dosificación sólidas que comprenden palbociclib, ácido succínico y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y procedimientos para su producción y uso.

Las formas de dosificación sólidas incluyen, pero no se limitan a, comprimidos y cápsulas de liberación inmediata, comprimidos y cápsulas de liberación controlada (CR), formas de dosificación de disolución rápida, formas de dosificación masticables, bolsitas, etc. Preferiblemente, la forma de dosificación de la presente invención está en la forma de un comprimido, que incluye comprimidos monoca o bicapa.

Una "forma de dosificación sólida" de la presente invención es una forma de dosificación sólida farmacéuticamente aceptable que es segura para la administración oral a humanos, donde todos los excipientes en la forma de dosificación son farmacéuticamente aceptables para su uso en formulaciones orales, en otras palabras, seguro para la ingestión humana. En realizaciones frecuentes, la forma de dosificación sólida es un comprimido.

Como se usa en el presente documento, el término "dosis unitaria" o "dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta que contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir un efecto terapéutico deseado. La dosis unitaria o la dosificación unitaria pueden estar en forma de un comprimido, cápsula, bolsita, etc. denominada en el presente documento "forma de dosificación unitaria".

El término "en ayunas", como se usa en el presente documento, se define como sigue: el estado de dosificación que se define después de un ayuno nocturno (en el que se ha producido una ingesta calórica de 0) de al menos 10 horas (es decir, ≥ 10 horas). Los sujetos pueden administrar la forma de dosificación con 240 ml de agua. No debe permitirse ningún alimento durante al menos 4 horas después de la dosis. Se puede permitir agua según se desee, excepto durante una hora antes y después de la administración del fármaco.

El término "alimentado" como se usa en el presente documento se define como sigue: el estado de dosificación que se define después de un ayuno nocturno (en el que se ha producido una ingesta calórica 0) de al menos 10 horas, los sujetos comienzan entonces la comida recomendada. Los sujetos deben comer esta comida en 30 minutos o

menos; sin embargo, el fármaco debe administrarse 30 minutos después del comienzo de la comida. El fármaco se puede administrar con 240 ml de agua. No debe permitirse ningún alimento durante al menos 4 horas después de la dosis. Se puede permitir agua según se desee, excepto durante una hora antes y después de la administración del fármaco.

- 5 Para evaluar la relación de alimentación/ayuno, se puede administrar una dosis oral única de palbociclib: 30 minutos después de una comida rica en grasas y calorías (~800-1000 calorías con 150, 250 y 500-600 calorías de proteínas, carbohidratos y grasa, respectivamente); 30 minutos después de una comida baja en grasa y baja en calorías (~400-500 calorías con 120, 250 y 28-35 calorías de proteínas, carbohidratos y grasas, respectivamente); o entre comidas (1 hora después/2 horas antes) para una comida moderada en grasas y calorías (~500-700 calorías que consisten en 15 % de proteínas, 50 % de carbohidratos y 35 % de grasas).

Se puede usar una comida alta en grasas y calorías como la comida de prueba bajo condiciones de alimentación. Un ejemplo de una comida de prueba alta en grasa sería dos huevos fritos en mantequilla, dos tiras de tocino, dos rebanadas de pan tostado con mantequilla, 118,29 ml de tortitas de patata y 236,59 ml de leche entera.

- 15 El cálculo del área media bajo la curva de concentración sérica versus tiempo (AUC) es un procedimiento bien conocido en las técnicas farmacéuticas y se describe, por ejemplo, en Welling, "Pharmacokinetics Processes and Mathematics", ACS Monograph 185 (1986). El AUC, como se usa en este documento, incluye el área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero extrapolado hasta el tiempo infinito después de una dosis única o el área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta el final del intervalo de dosificación después del estado estacionario/dosis múltiples.

- 20 Además, los cálculos para $C_{\text{máx}}$, $C_{\text{mín}}$, ss, $T_{\text{máx}}$ y semivida de eliminación ($t_{1/2}$), también son conocidos por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en Shargel, Wu-Pong, and Yu, Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics (2005).

- 25 Para determinar la relación media de alimentación/ayuno, la relación individual del área media bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo de palbociclib (por ejemplo, $AUC_{0-\text{inf}}$) en el estado alimentado al área media bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo de palbociclib (por ejemplo $AUC_{0-\text{inf}}$) en el estado en ayunas se calcula primero, y luego las relaciones individuales correspondientes se promedian juntas. De esta manera, se determina el promedio de la relación de cada individuo correspondiente.

- 30 Los inhibidores de la bomba de protones (PPIs) son una clase conocida de fármacos que reducen la producción de ácido gástrico, modificando así el pH gástrico. Los PPI representativos incluyen, por ejemplo, rabeprazol, omeprazol (incluidas las formas S y B, sales de Na y Mg), lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol y similares.

- 35 Como se usa en el presente documento, la expresión "cápsula oral de liberación inmediata (IR) de control" se refiere a la formulación comercial de cápsula IR de palbociclib como se describe en el Ejemplo 11. Esta formulación, junto con una formulación de sal de isetionato (ISE) y una forma de dosificación de comprimido de base libre que carece del ácido soluble en agua pero que, por lo demás, es sustancialmente la misma que la formulación en el Ejemplo 1 puede ser referenciada aquí como controles.

- 40 La "Prueba de disolución 1" se refiere a la siguiente prueba de formas de dosificación de palbociclib. La prueba de disolución se realiza en un aparato de paleta giratoria USP 2 estándar como se divulga en la Prueba de disolución de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) Capítulo 711, Aparato 2. Las paletas se rotan a 50 rpm y la forma de dosificación se agrega a 500 ml de 10 mM pH 5,5 tampón de acetato a 37 °C. En los momentos apropiados después del inicio de la prueba (por ejemplo, inserción de la forma de dosificación en el aparato), se analizan las alícuotas filtradas (típicamente 1,5 ml) del medio de prueba para palbociclib mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Los resultados de la disolución se informan como el porcentaje de la dosis total de palbociclib analizado disuelto frente al tiempo.

- 45 La "Prueba de disolución 2" se refiere a la siguiente prueba de formas de dosificación de palbociclib. La prueba de disolución se realiza en un aparato de paleta giratoria USP 2 estándar como se describe en la Prueba de disolución de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) Capítulo 711, Aparato 2. Las paletas se rotan a 50 rpm y la forma de dosificación se agrega a 500 ml de 50 mM pH 6,5 tampón de fosfato y NaCl 0,1 M a 37 °C. En los momentos apropiados después del inicio de la prueba (por ejemplo, inserción de la forma de dosificación en el aparato), se analizan las alícuotas filtradas (típicamente 1,5 ml) del medio de prueba para palbociclib mediante cromatografía líquida de alto rendimiento. (HPLC). Los resultados de la disolución se informan como el porcentaje de la dosis total de palbociclib analizado disuelto frente al tiempo.

- 55 La expresión "granulación en seco" significa el proceso de mezclar producto activo a granel con al menos un excipiente. La mezcla se comprime, o compacta, para formar un material comprimido o "compacto". Este material puede romperse para formar gránulos triturando, moliendo o cortando en partículas granuladas secas. Opcionalmente, las partículas pueden procesarse adicionalmente. Los procesos de trituración, molienda o corte implican una operación que reduce el tamaño del material comprimido, tal como se realiza mediante molido u otras operaciones conocidas por los expertos en la técnica.

El término "soluble en agua" usado aquí en relación con el ácido presente en la composición se refiere a un ácido que tiene una solubilidad de al menos 0,2 % en peso en agua a 25 °C. El ácido soluble en agua puede ser un ácido orgánico o inorgánico, y preferiblemente es un ácido orgánico que tiene al menos un valor de pKa que es al menos una (preferiblemente al menos dos) unidades de pK más bajas que el pKa más alto de los grupos básicos presentes en el fármaco. En el caso del palbociclib, que tiene valores de pKa de aproximadamente 4,1 y 7,3, el ácido tiene preferiblemente un pKa de menos de 6,3, y más preferiblemente un pKa de menos de 5,3. Los ácidos orgánicos solubles en agua incluyen, por ejemplo, ácidos mono o policarboxílicos alifáticos C₂-C₈ o C₂-C₆, y preferiblemente ácidos mono o policarboxílicos alifáticos C₄-C₆. Particularmente preferidos son los ácidos dicarboxílicos C₄-C₆, que pueden estar saturados o insaturados.

Las formas de dosificación sólidas de la invención pueden comprender un único ácido soluble en agua (es decir, ácido succínico), o pueden incluir una combinación de dos o más de tales ácidos. En realizaciones seleccionadas de la invención, el ácido soluble en agua adicional se selecciona del grupo que consiste en ácido málico y ácido tartárico. El ácido soluble en agua puede combinarse con el fármaco antes de la granulación o puede incorporarse en la forma de dosificación junto con excipientes extragranulares. En un comprimido bicapa, el ácido soluble en agua puede estar presente en la capa activa que contiene palbociclib, incorporado en una capa de ácido separada, o los ácidos solubles en agua (que pueden ser iguales o diferentes) pueden incorporarse tanto en las capas activa como en la capa ácida.

Sin desear limitarse a la teoría, se cree que la presencia de un ácido en la forma de dosificación sólida en contacto cercano con el fármaco aumenta la solubilización por medio de una interacción entre palbociclib y el ácido. Las formas de dosificación sólidas de la invención proporcionan así una concentración local aumentada del fármaco en solución después de la administración oral a un sujeto en comparación con la administración de formulaciones de palbociclib que carecen del ácido soluble en agua.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación sólida de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, en las condiciones de la Prueba de disolución 1 (tampón de acetato de pH 5,5, 37 °C), disuelve: (a) no menos del 35 % del palbociclib en 15 minutos ; (b) no menos del 45 % de palbociclib en 30 minutos; (c) no menos del 55 % en 60 minutos; o (d) dos o más de (a), (b) y (c).

En realizaciones adicionales, la forma de dosificación sólida de la invención bajo las condiciones de la Prueba de disolución 1 disuelve: (a) no menos del 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %, o más del 50 % del palbociclib se disuelve en 15 minutos; (b) no menos del 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 % o 60 %, o más del 60 % del palbociclib se disuelve en 30 minutos; y/o (c) no menos del 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 % o 70 % o más del 70 % del palbociclib se disuelve en 60 minutos.

En algunas realizaciones, la forma de dosificación sólida de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, bajo las condiciones sin decaimiento de la Prueba de disolución 2 (tampón de fosfato de pH 6,5 y NaCl 0,1 M, 37 °C) disuelve: (a) no menos del 40 % del palbociclib en 15 minutos; (b) no menos del 35 % de palbociclib en 30 minutos; (c) no menos del 25 % de palbociclib en 60 minutos; o (d) dos o más de (a), (b) y (c).

En otras realizaciones, la forma de dosificación sólida de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, bajo las condiciones sin decaimiento de la Prueba de disolución 2 (tampón de fosfato de pH 6,5 y NaCl 0,1 M, 37 °C) disuelve: (a) no menos del 15 % del palbociclib en 15 minutos; (b) no menos del 20 % de palbociclib en 30 minutos; (c) no menos del 25 % de palbociclib en 60 minutos; o (d) dos o más de (a), (b) y (c).

En otras realizaciones bajo la Prueba de disolución 2: (a) no menos del 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %, o más del 50 % del palbociclib se disuelve en 15 minutos; (b) no menos del 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %, o más del 50 % del palbociclib se disuelve en 30 minutos; y/o (c) no menos del 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 % o 40 %, o más del 40 % del palbociclib se disuelve en 60 minutos.

En realizaciones adicionales bajo la Prueba de disolución 2: (a) no menos del 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %, o más del 50 % del palbociclib se disuelve en 15 minutos; (b) no menos del 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 %, o más del 50 % del palbociclib se disuelve en 30 minutos; y/o (c) no menos del 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 % o 40 %, o más del 40 % del palbociclib se disuelve en 60 minutos.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una forma de dosificación sólida que comprende palbociclib, ácido succínico y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que la forma de dosificación proporciona: (a) una relación media de alimentación/ayuno del área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo (AUC) de 0,8 a 1,25 después de la administración de una dosis oral única a un sujeto; (b) una relación media de alimentación/ayuno de la concentración plasmática máxima (C_{máx}) de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,25 después de la administración de una dosis oral única a un sujeto; o (c) ambos (a) y (b).

En algunas realizaciones, la invención proporciona una forma de dosificación sólida que comprende palbociclib, ácido succínico y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que la forma de dosificación proporciona: (a) un AUC medio en ayunas en el intervalo de 80 % a 125 % del AUC medio en ayunas para una cápsula oral de liberación inmediata (IR) de control que contiene una cantidad equivalente de palbociclib después de la administración de una dosis oral única a un sujeto; (b) una C_{máx} media en ayunas en el intervalo de 80 % a 125 % de

la $C_{\text{máx}}$ media en ayunas para una cápsula oral de liberación inmediata (IR) de control que contiene una cantidad equivalente de palbociclib después de la administración de una dosis oral única a un sujeto; o (c) ambos (a) y (b).

- En realizaciones adicionales, la invención proporciona una forma de dosificación sólida que comprende palbociclib, ácido succínico y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que la forma de dosificación proporciona: (a) un AUC medio en presencia de un inhibidor de la bomba de protones (PPI), preferiblemente rabeprazol, en el intervalo de 80 % a 125 % del AUC medio en ausencia del IBP después de la administración de una dosis oral única a un sujeto; (b) una $C_{\text{máx}}$ media en presencia de un inhibidor de la bomba de protones (IBP), preferiblemente rabeprazol, en el intervalo del 80 % al 125 % de la $C_{\text{máx}}$ media en ausencia del IBP después de la administración de una dosis oral única a un sujeto; o (c) ambos (a) y (b).
- En otras realizaciones, la invención proporciona una forma de dosificación sólida que comprende palbociclib, ácido succínico y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que la forma de dosificación exhibe menos del 0,4 %, 0,35 %, 0,3 %, 0,25 %, 0,2 %, 0,15 % o 0,1 % de aducto de ácido en peso después del almacenamiento durante 96 días a 30 °C y 75 % de humedad relativa (HR).
- En todavía otras realizaciones, la invención proporciona una forma de dosificación sólida que comprende palbociclib, ácido succínico y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que la forma de dosificación exhibe menos del 1,5 %, 1,4 %, 1,3 %, 1,2 %, 1,1 %, 1,0 %, 0,9 %, 0,8 %, 0,7 %, 0,6 %, 0,5 %, 0,4 % o 0,3 % de aducto ácido en peso después del almacenamiento durante 2 años a 30 °C y 75 % de HR.
- En algunas realizaciones de cada uno de los aspectos de la divulgación, el ácido succínico comprende de aproximadamente 5 % a aproximadamente 40 % de la forma de dosificación en peso. En realizaciones particulares, el ácido soluble en agua comprende del 5 % al 25 % en peso de la forma de dosificación. En algunas realizaciones, el ácido soluble en agua comprende aproximadamente 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 % o 40 % de la forma de dosificación en peso.
- En algunas realizaciones de cada uno de los aspectos de la invención, palbociclib comprende del 10 % al 35 % de la forma de dosificación en peso. En realizaciones específicas, palbociclib comprende aproximadamente el 20 % en peso de la forma de dosificación. En algunas realizaciones, el palbociclib comprende aproximadamente 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 % de la forma de dosificación en peso.
- En realizaciones frecuentes de cada uno de los aspectos y realizaciones de la presente memoria, la forma de dosificación sólida es un comprimido, preferiblemente un comprimido formado por granulación en seco. En algunas de tales realizaciones, el comprimido es un comprimido de doble capa. En realizaciones particulares, el comprimido de doble capa comprende: (a) una capa activa que comprende palbociclib y un vehículo farmacéuticamente aceptable; y (b) una capa de ácido que comprende ácido succínico y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el comprimido de doble capa comprende: (a) una capa activa que comprende palbociclib, un ácido soluble en agua y un vehículo farmacéuticamente aceptable; y (b) una capa de ácido que comprende un ácido soluble en agua y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que el ácido soluble en agua en la capa activa puede ser igual o diferente que el ácido soluble en agua en la capa de ácido. En una realización específica, el ácido soluble en agua en la capa activa es ácido succínico y el ácido soluble en agua en la capa ácida es ácido tartárico.
- En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para tratar el cáncer que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma de dosificación sólida de cualquiera de los aspectos y realizaciones descritos en este documento. En realizaciones particulares, el cáncer es cáncer de mama. En algunas de tales realizaciones, el cáncer de mama es cáncer de mama con receptores hormonales positivos (HR+). En algunas de tales realizaciones, el cáncer de mama es cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo (ER+). En algunas de tales realizaciones, el cáncer de mama es cáncer de mama negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-). En otras de tales realizaciones, el cáncer de mama es cáncer de mama positivo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER+). En realizaciones adicionales, el cáncer de mama es cáncer de mama avanzado o metastásico, que puede caracterizarse como HR+, HER2- o ER+, HER2-.
- Palbociclib puede administrarse solo o en combinación con otros fármacos, en particular inhibidores de aromatasa, por ejemplo, letrozol, fulvestrant o exemestano, y generalmente se administrará como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" describe cualquier ingrediente que no sea palbociclib o una sal del mismo.
- Palbociclib puede administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, de tal manera que el compuesto ingrese al tracto gastrointestinal, o se puede emplear la administración bucal o sublingual mediante la cual el compuesto ingresa al torrente sanguíneo directamente desde la boca.
- Se puede administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de la forma de dosificación de la invención a un sujeto que necesite tal tratamiento. La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa en el presente documento se refiere a la cantidad de un compuesto que es administrado que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando. En referencia al tratamiento del cáncer, una cantidad terapéuticamente efectiva se refiere a esa cantidad que tiene el efecto de (1) reducir el tamaño del tumor, (2) inhibir

(es decir, ralentizar hasta cierto punto, preferiblemente detener) la metástasis tumoral, (3) inhibir hasta cierto punto (es decir, ralentizar hasta cierto punto, preferiblemente detener) el crecimiento tumoral o la invasividad tumoral, y/o (4) aliviar hasta cierto punto (o, preferiblemente, eliminar) uno o más signos o síntomas asociados con el cáncer.

5 Como se usa en el presente documento, "sujeto" se refiere a un sujeto humano o animal. En ciertas realizaciones preferentes, el sujeto es un humano. En algunas realizaciones, el sujeto es un paciente afectado por un estado de enfermedad. En otras realizaciones, el sujeto puede ser un voluntario sano.

10 El término "tratar", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir el trastorno o afección a la que se aplica tal término, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere al acto de tratar como se define inmediatamente antes. El término "tratar" también incluye el tratamiento adyuvante y neoadyuvante de un sujeto. Palbociclib puede administrarse solo o en combinación con un inhibidor de aromatasa, tal como letrozol, fulvestrant o exemestano.

15 Como se usa en el presente documento, "cáncer" se refiere a cualquier crecimiento o tumor maligno y/o invasivo causado por un crecimiento celular anormal. Como se usa en el presente documento, "cáncer" se refiere a tumores sólidos denominados por el tipo de células que los forman (por ejemplo, cáncer de mama) y cánceres de sangre, médula ósea o sistema linfático. Ejemplos de tumores sólidos incluyen, pero no se limitan a, sarcomas y carcinomas. Ejemplos de cánceres de la sangre incluyen, pero no se limitan a, leucemias, linfomas y mieloma. El término "cáncer" incluye, pero no se limita a, un cáncer primario que se origina en un sitio específico del cuerpo, un cáncer metastásico que se ha diseminado desde el lugar en el cual comenzó a otras partes del cuerpo, una recurrencia desde el cáncer primario original después de la remisión, y un segundo cáncer primario que es un cáncer primario nuevo en una persona con antecedentes de cáncer previo de un tipo diferente al último.

20 Más específicamente, ejemplos de cáncer en relación con la presente invención incluyen, *inter alia*, cáncer de mama, preferiblemente en combinación con un inhibidor de aromatasa. Por ejemplo, el cáncer puede ser cáncer de mama con receptor hormonal positivo (HR+), y en particular cáncer de mama con receptor de estrógeno positivo (ER+). En algunas realizaciones, dicho cáncer de mama ER+ es negativo al factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2). En realizaciones adicionales, el cáncer es cáncer de mama metastásico avanzado ER+, HER2-, en el que el fármaco se administra en combinación con un inhibidor de aromatasa para el tratamiento de la enfermedad metastásica.

30 Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas, polvos, grageas (incluso rellenas de líquido), bolsitas y similares. En un aspecto preferido de la invención, la forma de dosificación sólida proporcionada en este documento es un comprimido. En algunas de tales realizaciones, el comprimido está recubierto con película. En otras de tales realizaciones, el comprimido es un comprimido de doble capa.

35 Para las formas de dosificación de comprimidos, dependiendo de la dosis, palbociclib constituye del 10 % en peso al 35 % en peso, o incluso más típicamente del 15 % en peso al 25 % en peso de la forma de dosificación. En realizaciones específicas, palbociclib comprende aproximadamente el 20 % en peso de la forma de dosificación en peso.

40 En las formas de dosificación sólidas de la invención, el vehículo puede comprender una variedad de excipientes farmacéuticamente aceptables, que incluyen, por ejemplo, diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes y agentes con actividad de superficie. Las formulaciones también pueden incluir excipientes tales como conservantes, antioxidantes, sabores y colorantes, así como otros excipientes conocidos en la técnica.

45 Las formas de dosificación sólidas, tal como comprimidos, típicamente contienen diluyentes, por ejemplo, lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, azúcar compresible, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, almidón, almidón pregelatinizado, dextratos, dextrano, dextrina, dextrosa, maltodextrina, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, poloxámeros, óxido de polietileno, hidroxipropilmetilcelulosa y sus mezclas. Diferentes tipos de celulosa microcristalina pueden ser adecuados para su uso en las formulaciones descritas aquí. Ejemplos de celulosa microcristalina incluyen los tipos Avicel®: PH101, PH102, PH103, PH105, PH 112, PH113, PH200, PH301 y otros tipos de celulosa microcristalina, tales como la celulosa microcristalina silicificada (SMCC). En algunas realizaciones, el diluyente se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, manitol, sorbitol, xilitol, carbonato de magnesio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico o mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones, el diluyente comprende celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, el diluyente comprende uno o más tipos de celulosa microcristalina, por ejemplo Avicel® PH105, Avicel® PH200 o mezclas de los mismos. En algunas de tales realizaciones, el diluyente excluye lactosa monohidrato. En otras de tales realizaciones, el diluyente comprende celulosa microcristalina y además comprende lactosa monohidrato. Los diluyentes comprenden frecuentemente del 25 % en peso al 75 % en peso de la forma de dosificación sólida, y preferiblemente del 50 % en peso al 75 % en peso de la forma de dosificación.

Las formas de dosificación sólidas frecuentemente contienen desintegrantes. Los ejemplos de desintegrantes incluyen almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. En algunas realizaciones, el desintegrante es la crospovidona. Se puede usar cualquier grado de crospovidona; por ejemplo, los grados CL, CL-SF y XL de crospovidona son adecuados para su uso en las formulaciones descritas aquí. Ejemplos específicos incluyen Kollidon, Kollidon CL®, Kollidon CL-M®, Polyplasdone XL®, Polyplasdone XL-10® y Polyplasdone INF-10®. En algunas realizaciones, el vehículo comprende al menos un desintegrante seleccionado del grupo que consiste en crospovidona, croscarmelosa de sodio y almidón glicolato de sodio. En realizaciones específicas, el desintegrante es la crospovidona. Los desintegrantes frecuentemente comprenden del 1 % en peso al 25 % en peso, preferiblemente del 5 % en peso al 20 % en peso, más preferiblemente del 5 % en peso al 10 % en peso de la forma de dosificación.

Los aglutinantes pueden usarse para impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. En algunas realizaciones, el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. En realizaciones específicas, el aglutinante es celulosa microcristalina, por ejemplo Avicel® PH105. Cuando están presentes, los aglutinantes pueden comprender de 0 % en peso a 15 % en peso, o de 0,2 % en peso a 10 % en peso de la forma de dosificación. En algunas realizaciones, el aglutinante comprende 5 % en peso a 10 % en peso de la forma de dosificación. En realizaciones particulares, el aglutinante comprende aproximadamente 10 % en peso de la forma de dosificación.

Las formas de dosificación sólidas frecuentemente contienen uno o más lubricantes. Ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearil fumarato de sodio, mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato de sodio, o mezclas de dos o más de estos. En algunas realizaciones, el lubricante es estearato de magnesio y/o estearil fumarato de sodio. En algunas realizaciones, el lubricante es estearato de magnesio. En algunas de tales realizaciones, la forma de dosificación sólida es un comprimido que comprende estearato de magnesio intragranular y extragranular. En otras realizaciones, la forma de dosificación sólida es un comprimido que comprende estearato de magnesio intragranular y estearil fumarato de sodio extragranular. Cuando están presentes, los lubricantes frecuentemente comprenden de 0,25 % en peso a 10 % en peso, preferiblemente de 0,5 % en peso a 6 % en peso de la forma de dosificación.

Los comprimidos también pueden comprometer deslizantes, por ejemplo, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, talco y otras formas de dióxido de silicio, tal como silicatos agregados y sílice hidratada. En algunas realizaciones, el deslizante es dióxido de silicio. Cuando están presentes, los deslizantes pueden comprender de 0 % en peso a 10 % en peso, preferiblemente de 0,2 % en peso a 5 % en peso, o de 0,5 % en peso a 2 % en peso del comprimido.

Los comprimidos pueden incluir opcionalmente agentes con actividad de superficie, tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80. Cuando están presentes, los agentes con actividad de superficie pueden comprender de 0 % en peso a 10 % en peso, o preferiblemente de 0,2 % en peso a 5 % en peso del comprimido.

En general, las formas de dosificación sólidas de la invención se preparan de acuerdo con los procedimientos habituales en química farmacéutica. Los excipientes seleccionados se pueden incorporar junto con el API en uno o ambos compartimientos extragranulares o intragranulares.

Las formulaciones de comprimidos ejemplares contienen de 10 % en peso a 35 % en peso de palbociclib, típicamente de 15 % en peso a 25 % en peso de palbociclib; de 5 % en peso a 15 % en peso de ácido succínico; de 25 % en peso a 75 % en peso de diluyente; de 5 % en peso a 10 % en peso de desintegrante; de 0,5 % en peso a 6 % en peso de lubricante; y opcionalmente de 0 % en peso a 5 % en peso de deslizante, y de 0 % en peso a 15 % en peso de aglutinante.

Las formulaciones de comprimidos ejemplares adicionales contienen aproximadamente 20 % en peso de palbociclib; aproximadamente 10 % en peso de ácido succínico; de 50 % en peso a 75 % en peso de diluyente, preferiblemente celulosa microcristalina; de 5 % en peso a 10 % en peso de desintegrante, preferiblemente crospovidona; de 0,5 % en peso a 6 % en peso de lubricante, preferiblemente estearato de magnesio o estearil fumarato de sodio, o ambos; opcionalmente de 0 % en peso a 5 % en peso de deslizante; y opcionalmente de 0 % en peso a 15 % en peso de aglutinante. Cuando está presente, el deslizante es preferiblemente dióxido de silicio y el aglutinante es preferiblemente celulosa microcristalina de un tipo apropiado (por ejemplo, Avicel® PH105) como un aglutinante seco.

Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, direccionada y programada. Para una descripción general de las formulaciones de liberación modificada, véase la Patente U.S. No. 6.106.864.

Los productos farmacéuticos en forma de comprimidos sólidos se fabrican típicamente comprimiendo los materiales que conforman el producto final en la forma de comprimido deseada. Tales materiales pueden incluir ingredientes farmacéuticos activos, así como excipientes farmacéuticamente no activos que imparten propiedades necesarias o útiles al producto durante y después del proceso de fabricación. La dureza del comprimido o la resistencia a la tracción se pueden usar como una medida de la cohesión de los ingredientes de un comprimido. Si un comprimido no posee suficientes propiedades cohesivas, el comprimido puede desmoronarse con la manipulación. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta.

Como se sabe en la técnica, la granulación es un proceso utilizado para mejorar las propiedades de manipulación y fabricación de una formulación, por ejemplo, aumentando el tamaño de partícula para mejorar el flujo. La granulación no cambia sustancialmente la forma física del fármaco, como su carácter cristalino o amorfo. Los expertos en la técnica utilizan diversos procesos para preparar formas de dosificación de comprimidos. Ejemplos de tales procesos incluyen granulación en seco, granulación en húmedo, granulación en lecho fluido y compresión directa. El tipo de procedimiento utilizado puede depender de factores tales como las características físicas de los ingredientes farmacéuticos activos en la formulación, los tipos de excipientes utilizados y las características físicas deseadas del producto final. Cada uno de estos procesos incluye etapas que implican la mezcla de los ingredientes de la forma de dosificación. En ciertas realizaciones de la presente invención, se prefiere la granulación en seco.

Por lo general, es necesaria una cierta cantidad de mezcla de los ingredientes de una forma de dosificación con el fin de tener un producto final homogéneo y consistente. Sin embargo, en la preparación de comprimidos farmacéuticos por granulación húmeda y seca, se ha encontrado que la extensión e intensidad de la mezcla de los ingredientes antes de la compresión está relacionada con una pérdida de compresibilidad y cohesión de la formulación, lo que da como resultado una menor dureza del comprimido.

Se puede observar un resultado similar cuando se usa la compactación con rodillo, por ejemplo, en procedimientos de granulación en seco. La compactación por rodillo puede emplearse como un procedimiento para formar los gránulos que posteriormente se comprimen en comprimidos. La compactación por rodillo puede reducir la posterior compresibilidad y cohesión de la forma de dosificación.

La granulación en seco es un proceso en el que los granulados se forman mediante una etapa de compactación que es seguida por el dimensionamiento de los compactados en partículas que pueden procesarse fácilmente. A menudo se usa para mejorar las propiedades de flujo y/o densificar la formulación, lo que puede facilitar procesos de fabricación adicionales, tal como la formación de comprimidos, la encapsulación y el llenado de polvo. Los compactos están hechos directamente de mezclas de polvo que usualmente contienen un ingrediente activo y otros excipientes, incluido un lubricante.

El uso de técnicas de granulación en seco puede preferirse a los procedimientos de granulación en húmedo debido a tiempos de procesamiento más cortos y ventajas de coste. Sin embargo, la granulación en seco se limita generalmente a aquellas situaciones en las que el fármaco o ingrediente activo tiene características físicas adecuadas para formar granulaciones y formas de dosificación farmacéuticamente aceptables tales como comprimidos.

Generalmente se requiere la adición de al menos un excipiente a la formulación y contribuirá a aumentar el tamaño del comprimido del producto final. Como el tamaño del comprimido debe estar dentro de ciertos parámetros para funcionar como una forma de dosificación adecuada, hay un límite más allá del cual no es práctico aumentar el tamaño del comprimido para acomodar cantidades crecientes de excipientes para mejorar la compactabilidad. Como resultado, los fabricantes a menudo se limitan al uso del procedimiento de granulación en seco para formulaciones que contienen una dosis baja del ingrediente activo por comprimido comprimido, de tal manera que la formulación puede acomodar niveles suficientes de excipiente para hacer práctica la granulación en seco.

En el desarrollo de formas de dosificación farmacéutica, es importante equilibrar varios objetivos diferentes. Es importante preparar una forma de dosificación farmacéutica de la forma más económica posible. Sería deseable tener un procedimiento de producción simple que comprenda algunas etapas de procesamiento. La forma de dosificación también debería poner a disposición del paciente de manera óptima el compuesto activo contenido en el mismo. Además, la forma de dosificación debe ser fácil de tragar. Las formas de dosificación más pequeñas son mejor aceptadas por los pacientes y aumentan el cumplimiento del paciente.

La composición farmacéutica final se procesa en una forma de dosificación unitaria (por ejemplo, comprimido o cápsula) y luego se empaqueta para su distribución. La etapa de procesamiento variará dependiendo de la forma de dosificación unitaria particular. Por ejemplo, un comprimido se comprime generalmente bajo presión en una forma deseada y una cápsula emplea una operación de llenado simple. Aquellos expertos en la técnica son muy conscientes de los procedimientos utilizados para fabricar las diversas formas de dosificación unitarias.

Los comprimidos se forman típicamente por la presión que se aplica al material que se va a comprimir en una prensa de comprimidos. Una formulación debe tener buenas propiedades de flujo para una alimentación volumétrica precisa del material a la cavidad del troquel y propiedades adecuadas de compresibilidad, compactabilidad y eyección para formar un comprimido.

Hay un número de prensas de comprimidos, cada una con una productividad variable pero similar en función y operación básica. Todos comprimen una formulación de comprimido dentro de una cavidad de troquel por presión ejercida entre dos punzones de acero, un punzón inferior y un punzón superior. Las prensas de comprimidos están típicamente diseñadas para tener una tolva para sostener y alimentar la formulación, un mecanismo de alimentación para alimentar la formulación a la cavidad del troquel, prever la colocación de punzones y troqueles, y en prensas rotativas para comprimidos una pista de levas para guiar el movimiento de los punzones. Dos tipos de prensas de comprimidos son la estación única o la prensa de un solo golpe y la prensa rotativa de varias estaciones. Algunas prensas de comprimidos proporcionan tiempos de permanencia más largos que otras, lo que permite que se produzca una mayor unión. Otras prensas pueden proporcionar precompresión.

Los procedimientos de granulación en húmedo también pueden emplearse para preparar los gránulos de la composición farmacéutica. Los procedimientos de granulación en húmedo se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, 19ª edición, 1995. Estos y otros procedimientos son generalmente conocidos por los expertos en la técnica. Si se emplea la granulación en húmedo, se puede incorporar un agente volatilizable en la mezcla antes, durante o después de mezclar los ingredientes, pero antes de la formación de gránulos. Por ejemplo, un agente volatilizable sólido se puede mezclar con los polvos de la mezcla antes, durante o después de la adición de soluciones de agente aglutinante. Se pueden preparar otras formas de dosificación sólidas usando técnicas que incluyen granulación de lecho rotativo o dispersión secada por pulverización (SDD).

La divulgación se ilustrará en los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1

Base libre más ácido succínico

Se preparó un comprimido que comprende la forma de base libre de API (palbociclib) granulada en seco con ácido succínico usando el siguiente procedimiento. El comprimido tenía la composición en la Tabla 1.

Tabla 1.

Componente	Cantidad (mg/comprimido)
Componentes Intragranulares	
Palbociclib (API)	125,000
Ácido succínico	62,500
Celulosa microcristalina (Avicel PH105)	62,500
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	196,875
Monohidrato de lactosa (Fast Flo 316)	96,875
Crospovidona (Kollidon CL)	31,250
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200 Pharma)	6,250
Estearato de magnesio	6,250
Componentes extragranulares	
Crospovidona	31,250
Estearato de magnesio	6,25
TOTAL	625,000

Se añadió celulosa microcristalina (Avicel PH105) a un mezclador (mezcladora de depósito o equivalente) y se mezcló a baja velocidad durante aproximadamente 25 revoluciones (2 minutos a 12 rpm). El API se agregó a la mezcladora, enjuagando el contenedor de API con una porción del monohidrato de lactosa, y se dobló para mezclar. Las cantidades por lote de ácido succínico, lactosa monohidrato, crospovidona y dióxido de silicio coloidal se agregaron a la mezcladora que se mezcló a baja velocidad durante aproximadamente 180 revoluciones (15 minutos a 12 rpm).

Un molino y una bolsa se recubrieron previamente con 50 % de la cantidad por lote de celulosa microcristalina (Avicel PH102). La mezcla se pasó desde arriba a través del molino. El molino se enjuagó con la porción restante de la celulosa microcristalina (Avicel PH102), y el material molido se transfirió de la bolsa a una mezcladora

(mezcladora de depósito o equivalente) y se mezcló a baja velocidad durante aproximadamente 180 revoluciones (15 minutos a 12 rpm). El estearato de magnesio intragranular se tamizó a través de un tamiz de tamaño apropiado y se añadió al mezclador desde la etapa anterior. La mezcla se mezcló a baja velocidad durante aproximadamente 60 revoluciones (5 minutos a 12 rpm). La mezcla fue compactada con rodillo (Gerteis Minipactor o equivalente), sin separar ni reciclar finos. Si no se empleó el molido en línea, la mezcla compactada con rodillo se pasó a través de un Comil U5 o U10 equipado con un impulsor 1601, con un tamaño de tamiz de 050G y una velocidad de 1000 o 700 rpm, respectivamente.

La crospovidona extragranular se agregó a la mezcladora de la etapa anterior. La mezcla se mezcló a baja velocidad durante aproximadamente 180 revoluciones (15 minutos a 12 rpm). El estearato de magnesio extragranular se tamizó a través de un tamiz de tamaño apropiado. Se agregó a la mezcladora de la etapa anterior y se mezcló durante aproximadamente 60 revoluciones (5 minutos a 12 rpm).

Para formar los comprimidos, se utilizó una prensa de estación única (Korsch XP 1 o equivalente) o una prensa rotativa.

Ejemplo 2

15 Formulación de comprimido bicapa

Se prepararon comprimidos bicapa que contenían una capa activa y una capa ácida. La capa activa consistió en la mezcla de granulación del Ejemplo 1.

Las capas activa y ácida tenían la composición en la Tabla 2.

Tabla 2.

Componente	Cantidad (mg/comprimido)
Granulación de capa activa	
Total de acuerdo con el Ejemplo 1	625,000
Mezcla de capa ácida	
Ácido tartárico, granular	180,00
Celulosa microcristalina	143,100
Crospovidona	36,00
Estearato de magnesio	0,900
TOTAL de capa ácida	360,000

La mezcla de la capa ácida se formó combinando celulosa microcristalina, ácido tartárico y crospovidona en un recipiente de tamaño apropiado. La combinación se mezcló durante aproximadamente 120 revoluciones, y luego se pasó a través de un Comil U5 o U10 equipado con un impulsor 1601, con un tamaño de tamiz de 018R y una velocidad de 1000 rpm o 700 rpm, respectivamente.

El material molido se transfirió a una mezcladora y los componentes se mezclaron durante aproximadamente 120 revoluciones. El estearato de magnesio se tamizó a través de un tamiz de tamaño apropiado (tamiz de 1 mm, tamiz US # 20) y luego se añadió al mezclador y se mezcló durante aproximadamente 50 revoluciones.

Los comprimidos bicapa se formaron usando los siguientes procedimientos usando una prensa rotatoria de comprimidos bicapa adecuada, tal como una Korsch XP1. La granulación de la capa activa (formada de acuerdo con los procedimientos delineados en el Ejemplo 1) se comprimió hasta un peso objetivo de la capa activa de 625 mg y un espesor de capa activa recomendado de 6,66 mm. Se añadió la mezcla de la capa ácida y la capa ácida y las capas activas se comprimieron hasta el peso de llenado deseado de 985 mg.

Ejemplo 3

Granulación en lecho fluido

El recubridor en lecho fluido (un recubridor en lecho fluido Niro MP-2, equipado con un tazón MP-1, con configuración de granulación por pulverización superior) se precalienta usando las siguientes condiciones hasta que el punto de rocío del aire de entrada (12 ° C) y las temperaturas del tazón del producto se estabilicen (mayores o iguales a 45 ° C) a los objetivos. La boquilla de pulverización era un Schlick 970 con una punta de líquido de 0,8 mm, y una boquilla al tazón con una distancia inferior de 33 cm.

Para formar la granulación en lecho fluido, el ácido succínico se molió primero manualmente usando un mortero y un pistilo. Periódicamente, el polvo molido se colocó en un tamiz de malla # 60, usando agitación manual para pasar el material a un recipiente de recolección. El material retenido en el tamiz se devolvió al mortero y se agregó más material no molido. El molido continuó hasta que la cantidad requerida pasó por el tamiz.

- 5 Además del ácido succínico, cada uno de los siguientes componentes en lecho seco en cantidades requeridas se tamizó individualmente a través de una malla # 30 en sus recipientes de recolección separados.

Tabla 3.

Componente	Cantidad (% en peso)
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	37,9
Manitol	23,3
Ácido succínico	30,0
Crospovidona (Polyplasdone XL)	8,8
TOTAL	100

- 10 La suspensión del aglutinante se formó agregando agua a un recipiente de tamaño apropiado. Luego se añadieron manitol e hidroxipropilcelulosa al recipiente. La solución se mezcló durante un mínimo de 2 horas y estuvo visualmente libre de aglomeraciones.

Luego se añadió lentamente el API a la solución para formar la suspensión aglutinante. La suspensión aglutinante se agitó durante el procesamiento hasta que se usó. La suspensión aglutinante contenía los siguientes componentes en la Tabla 4:

15

Tabla 4.

Componente	Cantidad (% en peso)
Palbociclib (API)	14,24
Manitol	2,73
Hidroxipropilcelulosa (Klucel LF)	2,73
Agua	80,3
TOTAL	100,0

Después de que la temperatura del recipiente del producto en lecho fluido se estabilizó, los materiales en lecho seco se cargaron luego en el lecho fluido en el siguiente orden: manitol, celulosa microcristalina, ácido succínico y crospovidona.

- 20 La granulación en lecho fluido comenzó entonces a una temperatura del lecho de 29 - 31 °C, velocidad de pulverización de 12 - 30 g/min, flujo de aire de 70 - 115 CMH (m³/h) y presión de atomización de 110 kPa para proporcionar la granulación en lecho fluido.

Ejemplo 4

Comprimidos de granulación en lecho fluido

- 25 Los comprimidos se formaron a partir de la granulación en lecho fluido (FBG) del Ejemplo 3, usando los siguientes procedimientos. Primero, la granulación se dimensionó en seco haciendo pasar los gránulos a través de un Comil U5 equipado con un impulsor 1601, con un tamaño de tamiz de 018R y una velocidad de 1500 rpm. Los gránulos se alimentaron al Comil de la manera más uniforme posible mediante evaluación visual (20 a 25 minutos para una granulación de 2 kg). Los gránulos molidos se pasaron a través de un tamiz de malla # 60, y el material que pasa a través del tamiz se recogió en una bolsa y se dejó a un lado. El material retenido en el tamiz de malla #60 se molió en un Comil por segunda vez. Los gránulos molidos se pasaron a través de un tamiz de malla # 60, y el material se recogió en una bolsa. El material retenido en el tamiz de malla #60 después de la segunda pasada se empujó suavemente a través del tamiz usando una espátula/raspador hasta que todo pasó. El material fue agregado a la bolsa.

- 35 La mezcla final de comprimidos para los comprimidos de FBG se da en la Tabla 5:

Tabla 5.

Componente	Cantidad (mg/comprimido)
Gránulos en lecho fluido intragranular	
FBG de acuerdo con el Ejemplo 3	400,0
Componentes extragranulares	
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	252,0
Ácido succínico	80,0
Crospovidona (Polyplasdone XL)	64,0
Estearato de magnesio	4,0
TOTAL	800,0

Se calculó un peso ajustado de componentes extragranulares, si fuera necesario, en base al peso total de gránulos molidos de la etapa anterior.

- 5 El ácido succínico se molió manualmente (con mortero y pistilo) en pequeñas alícuotas. Se usó una cantidad suficiente para asegurar que la cantidad de material molido fuera suficiente. El material molido se pasó a través de un tamiz de malla # 60 y se recogió en una nueva bolsa. Cualquier material retenido en el tamiz fue devuelto al mortero con la siguiente alícuota. La cantidad requerida de ácido succínico molido se subdividió.

- 10 A continuación, la celulosa microcristalina y la crospovidona se pasaron a través de un tamiz de malla # 30 y se añadieron a un mezclador. El ácido succínico molido y los gránulos de lecho fluido de tamaño seco se añadieron a un mezclador de tamaño apropiado. La densidad aparente fue de 0,39 g/ cm³. La mezcla se mezcló durante 11,25 minutos a 16 rpm (180 revoluciones).

- 15 A continuación, el estearato de magnesio se combinó con 3 a 10 veces (volumen, estimado visualmente) de la mezcla de la etapa anterior en una botella de tamaño apropiado. La mezcla se mezcló manualmente agitando suavemente durante aproximadamente 30 segundos y luego pasando a través de un tamiz de malla 30. Los contenidos se añadieron al mezclador y se mezclaron durante 3,75 minutos a 16 rpm (60 revoluciones).

El lote se comprimió a las especificaciones objetivo utilizando una prensa de comprimidos adecuada, tal como una Korsch XM12.

Ejemplo 5

20 Dispersión en seco por pulverización

- Se preparó una solución de hipromelosa (HPMC E3 Prem) disolviendo 3,25 % en peso de HPMC E3 en una mezcla de disolventes de 90/10 metanol/agua (p/p) para formar una solución de HPMC al 3,25 % en peso. Se añadió una cantidad suficiente de palbociclib (API) a esta solución para formar una suspensión de pulverización de la siguiente composición: 1,75 % en peso de API, 3,25 % en peso de hipromelosa, 85,5 % en peso de metanol y 9,5 % en peso de agua. La suspensión se agitó continuamente para evitar que el API se depositara en el tanque de suspensión.

- 30 El secador por pulverización se precalentó usando un gas de secado calentado (nitrógeno) a un caudal de 1850 g/min y a una temperatura de entrada del gas de secado de 130 °C. Después del precalentamiento, se pulverizó una mezcla de metanol/agua 90/10 (p/p) hasta que se alcanzaron condiciones termodinámicas de estado estacionario. Una vez que el secador por pulverización alcanzó el estado estacionario, la suspensión por pulverización se introdujo entonces en el secador por pulverización a través de atomización instantánea a una velocidad de alimentación de 130 g/min, a una temperatura de solución de 130 °C y a una presión de 1,72369 MPa. Se utilizó una corriente secundaria de gas nitrógeno alrededor de la boquilla a una presión de 0,413685 MPa para evitar el ensuciamiento de la boquilla. Las partículas se recogieron a una temperatura de 45 °C a la salida del secador por pulverización.

- 35 Después de la recolección, las partículas se colocaron en un secador de bandeja por convección operado a 40 °C/15 % de humedad relativa durante un mínimo de 6 horas. Esto redujo el solvente residual en las partículas a no más de 0,3 % en peso de metanol residual).

- 40 Los tamaños de partícula de las partículas secas secundarias se midieron con Malvern Tamaño de partícula Analyzer, disponible de Malvern Instruments Ltd. de Framingham, Massachusetts, usando bajas presiones dispersivas de 50 a 100 kPa, donde D (4,3) es el diámetro medio en volumen; DV₁₀ es el diámetro que constituye el 10 % del volumen total que contiene las partículas; DV₅₀ es el diámetro que constituye el 50 % del volumen total que

contiene las partículas; y DV_{90} es el diámetro que constituye el 90 % del volumen total que contiene las partículas. El tamaño de partícula se da en la Tabla 6:

Tabla 6.

Tamaño de partícula	Diámetro (μm)
D(4,3)	11
DV_{10}	3
DV_{50}	10
DV_{90}	22

- 5 El alcance de las partículas ($DV_{90}-DV_{10}$)/ DV_{50} fue de 1,96. El volumen específico a granel de las partículas fue de 5,6 cm^3/g , mientras que el volumen específico extraído fue de 3,0 cm^3/g .

La temperatura de transición vítrea (T_g) de las partículas, medida a menos del 5 % de humedad relativa fue de 117,5 °C, medida por calorimetría de barrido diferencial (DSC). La difracción de rayos X en polvo (PXRD) mostró que el API era amorfo, sin cristalinidad detectable. La morfología de las partículas medida mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) mostró que las partículas tienen esferas enteras y colapsadas.

Ejemplo 6

Comprimido de dispersión en seco por pulverización comparativa

15 Los comprimidos que carecen de un ácido soluble en agua se formaron a partir de la dispersión secada por pulverización (SDD) del Ejemplo 5 usando el siguiente procedimiento. La mitad de la cantidad de celulosa microcristalina se añadió a un mezclador (mezcladora de depósito o equivalente), y se mezcló a baja velocidad durante aproximadamente 25 revoluciones (2 minutos a 12 rpm). El SDD se agregó al mezclador. El mezclador se enjuagó con una porción de cloruro de sodio y se mezcló.

20 Se agregaron cantidades por lotes de cloruro de sodio, croscarmelosa de sodio y dióxido de silicio coloidal y se mezclaron a baja velocidad durante aproximadamente 180 revoluciones (15 minutos a 12 rpm). La mezcla final se da en la Tabla 7.

Tabla 7.

Componente	Cantidad (mg/comprimido)
Componentes Intragranulares	
SDD (Ejemplo 5)	357,143
Celulosa microcristalina (Avicel PH-101)	191,657
Cloruro de sodio	191,200
Croscarmelosa sódica (AC-DI-SOL)	48,00
Dióxido de silicio coloidal (Cab-O-Sil MP5)	4,00
Estearato de magnesio	2,00
Componentes extragranulares	
Croscarmelosa sódica (AC-DI-SOL)	32,00
Dióxido de silicio coloidal (Cab-O-Sil M5P No tratado)	4,00
Estearato de magnesio	2,00
TOTAL	800,00

25 Un molino y una bolsa fueron recubiertos previamente con 25 % en peso de la cantidad de celulosa microcristalina. La mezcla se pasó de la etapa anterior a través del molino, usando un Comil U5 equipado con un impulsor 1601, con un tamaño de tamiz de 032R y una velocidad de 1000 rpm. El molino se enjuagó con la porción restante del lote de celulosa microcristalina, el material molido se transfirió de la bolsa a un mezclador (mezcladora de depósito o equivalente) y se mezcló a baja velocidad durante aproximadamente 180 revoluciones (15 minutos a 12 rpm).

El estearato de magnesio intragranular se tamizó a través de un tamiz de tamaño apropiado y se añadió al mezclador de la etapa anterior, luego se mezcló a baja velocidad durante aproximadamente 60 revoluciones (5 minutos a 12 rpm).

La mezcla se compactó usando un Korsch XP 1 o equivalente.

- 5 La mezcla compactada se pasó a través de un molino usando un Comil U5 equipado con un impulsor 1601, con un tamaño de tamiz de 050G y una velocidad de 1000 rpm.

La granulación se transfirió de la bolsa a un mezclador (mezcladora de depósito o equivalente). La cantidad de dióxido de silicio coloidal extragranular se calculó y se añadió al mezclador de la etapa anterior y luego se mezcló durante aproximadamente 180 revoluciones (15 minutos a 12 rpm). Se calculó la cantidad de estearato de magnesio extragranular requerida, se tamizó a través de un tamiz de tamaño apropiado y se agregó al mezclador de la etapa anterior, luego se mezcló durante aproximadamente 60 revoluciones (5 minutos a 12 rpm).

- 10

Los comprimidos se comprimieron usando una prensa de estación única (Korsch XP 1 o equivalente).

Ejemplo 7

Comprimido de dispersión seca por pulverización

- 15 Los comprimidos se formaron a partir de la SDD del Ejemplo 5 usando los siguientes procedimientos. La mitad de la cantidad de celulosa microcristalina se añadió a un mezclador (mezcladora de depósito o equivalente), y se mezcló a baja velocidad durante aproximadamente 25 revoluciones (2 minutos a 12 rpm). La SDD se añadió al mezclador y el mezclador se enjuagó con una porción de cloruro de sodio y se mezcló. Las cantidades discontinuas de ácido succínico, cloruro de sodio, croscarmelosa de sodio y dióxido de silicio coloidal se agregaron y mezclaron a baja velocidad durante aproximadamente 180 revoluciones (15 minutos a 12 rpm). La composición final de la mezcla se da en la Tabla 8.
- 20

Tabla 8.

Componente	Cantidad (mg/comprimido)
Componentes Intragranulares	
SDD (Ejemplo 5)	357,143
Celulosa microcristalina (Avicel PH-101)	76,457
Ácido succínico	143,20
Cloruro de sodio	127,20
Croscarmelosa sódica (AC-DI-SOL)	48,00
Dióxido de silicio coloidal (Cab-O-Sil MP5)	8,00
Estearato de magnesio	2,00
Componentes extragranulares	
Croscarmelosa sódica (AC-DI-SOL)	32,00
Dióxido de silicio coloidal (Cab-O-Sil M5P No tratado)	4,00
Estearato de magnesio	2,00
TOTAL	800,00

- 25 Un molino y una bolsa se recubrieron previamente con 25 % en peso de la cantidad de celulosa microcristalina. La mezcla se pasó de la etapa anterior a través del molino, usando un Comil U5 equipado con un impulsor 1601, con un tamaño de tamiz de 018R y una velocidad de 1000 rpm. El molino se enjuagó con la porción restante del lote de celulosa microcristalina, el material molido se transfirió de la bolsa a una mezcladora (mezcladora de depósito o equivalente) y se mezcló a baja velocidad durante aproximadamente 180 revoluciones (15 minutos a 12 rpm).

- 30 El estearato de magnesio intragranular se tamizó a través de un tamiz de tamaño apropiado y se añadió al mezclador de la etapa anterior, luego se mezcló a baja velocidad durante aproximadamente 60 revoluciones (5 minutos a 12 rpm).

La mezcla se compactó usando un Korsch XP 1 o equivalente.

La mezcla compactada se pasó a través de un molino usando un Comil U5 equipado con un impulsor 1601, con un tamaño de tamiz de 050G y una velocidad de 1000 rpm. La cantidad de estearato de magnesio extragranular requerida se calculó y se tamizó a través de un tamiz de tamaño apropiado, y se agregó al mezclador desde la etapa anterior. La mezcla se mezcló durante aproximadamente 60 revoluciones (5 minutos a 12 rpm).

- 5 Los comprimidos se comprimieron usando una prensa de estación única (Korsch XP 1 o equivalente).

Ejemplo 8

Prueba de disolución 1 a pH 5,5

- 10 Las formulaciones de comprimidos de prueba que comprenden la forma de base libre de palbociclib (API), un ácido soluble en agua, celulosa microcristalina (Avicel PH102), lactosa monohidrato (Fast Flo 316), crospovidona (Kollidon CL) y estearato de magnesio se prepararon para las pruebas de disolución. Los comprimidos de prueba se prepararon usando el procedimiento de granulación en seco (DG) descrito en el Ejemplo 1 para los siguientes ácidos: ácido málico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido tosílico, ácido benzoico y ácido bencenosulfónico. Los comprimidos de prueba se prepararon mediante compresión directa (DC) (sin granulación en seco) para ácido málico y ácido cítrico.

- 15 Los comprimidos se probaron por disolución en un aparato USP 2 con paletas girando a 50 rpm, en 500 ml de tampón de acetato de sodio 10 mM a pH 5,5 y una temperatura de 37 °C. En cada punto de extracción, se recogieron 6 ml de muestra y se pasaron a través de un filtro de flujo completo de 10 µm. El análisis se realizó fuera de línea a una longitud de onda UV de 367 nm.

- 20 Se generaron datos de disolución comparativos para la cápsula de sal de isetionato de palbociclib (ISE) y un comprimido API de base libre preparada usando el procedimiento de granulación en seco del Ejemplo 1, usando una mezcla que carece del ácido soluble en agua. Los resultados de la prueba de disolución para comprimidos que comprenden ácido succínico, ácido maleico, ácido málico, ácido fumárico y ácido tartárico se muestran en la Figura 1. Los comprimidos que comprenden ácido succínico, ácido málico y ácido tartárico exhibieron un rendimiento de disolución superior, con más del 50 % del fármaco se disolvieron a los 30 minutos como se muestra en la Figura 2.

Ejemplo 9

Estabilidad química de formulaciones

- 30 Los comprimidos de prueba preparados en el Ejemplo 8 se almacenaron a 70 °C/75 % HR durante 8 días. Los comprimidos se trituraron y analizaron para determinar las impurezas utilizando un procedimiento de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) de la siguiente manera: Waters CSH C18, 2,1 x 100 mm, columna de 1,7 µm; fase móvil (gradiente de elución) A: 0,03 % de ácido trifluoroacético, y B: 0,03 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo; temperatura de columna de 45 °C; caudal de 0,5 ml/min; detección UV a 234 nm; volumen de inyección de 2 µl; y tiempo de ejecución de 10,72 minutos. Los resultados se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9.

Base libre de API de formulación más un ácido	Almacenamiento a 70 °C/75 % de HR durante 8 días	
	API (% de Área)	Impurezas totales (% de Área)
Ácido málico	99,35	0,645
Ácido maleico	93,71	6,288
Ácido succínico	98,81	1,190
Ácido benzoico	99,94	0,06
Ácido tosílico	99,46	0,54
Ácido tartárico	99,18	0,82
Ácido cítrico	97,18	2,82
Ácido bencenosulfónico	99,55	0,45
Ácido fumárico	91,94	8,06

- 35 Los comprimidos que comprenden ácido málico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido tosílico, ácido tartárico y ácido bencenosulfónico tuvieron impurezas totales aceptables después del almacenamiento a 70 °C/75 % HR durante 8 días. Sobre la base de los experimentos superiores de disolución y estabilidad, se seleccionaron formulaciones que comprenden ácido succínico, ácido málico y ácido tartárico para un mayor desarrollo.

Ejemplo 10Prueba 2 de disolución sin decaimiento

Para tamizar las formulaciones, se desarrolló un procedimiento de disolución *in vitro* sin decaimiento. En este procedimiento, los comprimidos se colocaron en un aparato USP 2 (paletas), con agitación a 50 rpm, y 500 ml de un tampón de fosfato 50 mM + NaCl 0,1 M (pH 6,5), a una temperatura de 37 °C. Las muestras se recogieron periódicamente y se filtraron a través de filtros de 10 µm. La concentración de API se midió fuera de línea a una UV de 367 nm. Se generaron datos de disolución para los comprimidos preparados en el Ejemplo 1 (FB + succínico, comprimido), Ejemplo 2 (FB + succínico, comprimido de dos capas), Ejemplo 4 (FB + succínico, comprimido FBG), Ejemplo 6 (SDD, comprimido) y Ejemplo 7 (SDD + succínico, comprimido). Los perfiles de disolución se muestran en la Figura 3. También se muestran los datos de disolución para las cápsulas de base libre comerciales de palbociclib (cápsulas de base libre) que tienen la formulación en la Tabla 10:

Tabla 10.

Componente	125 mg Cantidad de cápsula de base libre (mg/cápsula)
Palbociclib (mg)	125,000
Celulosa microcristalina (mg)	185,917
Lactosa monohidrato	92,958
Almidón glicolato de sodio	27,000
Dióxido de silicio coloidal	10,125
Estearato de magnesio	9,000
Peso total de llenado	450,000
Peso total de la cápsula	546,000

Como se muestra en la Figura 3, someter las formas de dosificación de los Ejemplos 1, 2 y 4 a las condiciones de disolución sin decaimiento disuelve (a) no menos del 40 % del palbociclib en 15 minutos; (b) no menos del 35 % de palbociclib en 30 minutos; (c) no menos del 25 % de palbociclib en 60 minutos; o (d) dos o más de (a), (b) y (c).

Ejemplo 11Niveles de exposición a fármacos con cápsulas de base libre comerciales

Se realizó un estudio aleatorizado, de dosis única, abierto, de 4 secuencias, 4 períodos cruzados en voluntarios sanos. Veintiocho (28) sujetos recibieron cada uno una dosis única de 125 mg de palbociclib bajo 4 condiciones o tratamientos diferentes (ayuno nocturno [A], predosis de comida rica en grasa [B], predosis de comida baja en grasa [C] y comida moderada en grasa 1 hora antes y 2 horas después de la dosis [D]).

Las secuencias de tratamiento utilizadas para los Períodos 1 a 4 se presentan en la Tabla 11. Hubo un período de lavado de al menos 10 días entre los períodos de estudio. Después de la administración del tratamiento, los sujetos se sometieron a muestreo de PK durante 144 horas. Los valores de los parámetros farmacocinéticos se dan en la Tabla 12.

Tabla 11. Diseño del estudio

Secuencia	Período 1	Período 2	Período 3	Período 4
1 (n=7)	A	D	B	C
2 (n=7)	B	A	C	D
3 (n=7)	C	B	D	A
4 (n=7)	D	C	A	B

Tabla 12.

Parámetro (unidades)	A: En ayunas	B: Alimento rico en grasa	C: Alimento bajo en grasa	D: Alimento moderado en grasa
N	28	28	27	28
AUC _{inf} (ng-hr/ml)	1408	1672	1573	1580

(continuación)

Parámetro (unidades)	A: En ayunas	B: Alimento rico en grasa	C: Alimento bajo en grasa	D: Alimento moderado en grasa
AUC _{last} (ng-hr/ml)	1284	1627	1524	1533
T _{last} (hr)	119	119	118	119
C _{last} (ng/ml)	39,22	53,67	50,20	48,64
T _{máx} (hr)	8,00	8,00	8,00	8,00
T _{1/2} (hr)	23,9	22,1	22,0	22,9
CL/F (L/hr)	88,77	74,74	79,45	79,10
V _z /F (L)	2993	2342	2475	2573

La formulación de cápsula comercial de 125 mg de palbociclib exhibió AUC y C_{máx} más bajos cuando se administró bajo condiciones de ayuno en relación con los niveles de exposición en las tres condiciones de alimentación. En consecuencia, se recomendó que la cápsula comercial se administrara con alimentos.

Ejemplo 12

Efecto del antiácido sobre la biodisponibilidad de palbociclib

El objetivo de este estudio fue investigar el posible efecto del aumento del pH gástrico logrado mediante el tratamiento de múltiples dosis de un inhibidor de la bomba de protones (PPI, específicamente rabeprazol) en la farmacocinética (PK) de una cápsula comercial oral única de 125 mg de palbociclib administrado bajo condiciones de ayuno.

Los resultados se resumen en la Tabla 13 a continuación. La formulación de cápsula comercial de 125 mg de palbociclib exhibió AUC y C_{máx} significativamente más bajos cuando se administró en presencia de rabeprazol en relación con la administración de palbociclib solo.

Tabla 13.

Parámetro (unidades)	Solo Palbociclib	Palbociclib + Rabeprazol
N, n	26, 26	25, 23
AUC _{inf} (ng-hr/ml)	1716 (45)	754,4 (38)
AUC _{last} (ng-hr/ml)	1656 (47)	672,8 (40)
T _{last} (hr)	120 (72,0-120)	96,0 (72,0-120)
C _{máx} (ng/ml)	49,31 (72)	12,25 (44)
T _{máx} (hr)	7,00 (6,00-24,0)	24,0 (6,00-48,0)
T _{1/2} (hr)	21,97 ± 2,9721	22,45 ± 4,2139
CL/F (L/hr)	72,85 (45)	165,7 (38)
V _z /F (L)	2290 (49)	5289 (31)

Ejemplo 13

Efecto del antiácido sobre la biodisponibilidad de las formulaciones de prueba

Se realizó un estudio cruzado, abierto, no aleatorio, farmacocinético en voluntarios sanos para estimar el efecto del tratamiento antiácido en la biodisponibilidad de un comprimido de 125 mg (dosis única) de seis formulaciones experimentales de palbociclib en presencia de rabeprazol en relación con la administración de palbociclib solo en ayunas. La Tabla 14 (A)-(F) muestra los resultados para las Cohortes 1-6, Ejemplo 1; Ejemplo 6; Ejemplo 7; Ejemplo 2; Ejemplo 4; y 125 mg de solución oral de palbociclib, respectivamente.

Tabla 14.

(A) Sumario de resultados para Cohorte 1 (comprimidos de Ejemplo 1).				
Parámetros en plasma de palbociclib [Unidades]	Medias geométricas ajustadas		Relaciones (prueba/referencia) de medias ajustadas	CIs de 90 % para Relaciones
	Palbociclib + Rabeprazol (Prueba)	Solo Palbociclib (Referencia)		
AUCinf [ng•hr/ml]	1458	1449	100,61	(95,25, 106,27)
C _{máx} [ng/ml]	45,91	49,25	93,22	(81,71, 106,35)
(B) Sumario de resultados para Cohorte 2 (comprimidos de Ejemplo 6).				
Parámetros en plasma de palbociclib [Unidades]	Medias geométricas ajustadas		Relaciones (prueba/referencia) de medias ajustadas	CIs de 90 % para Relaciones
	Palbociclib + Rabeprazol (Prueba)	Solo Palbociclib (Referencia)		
AUCinf [ng•hr/ml]	1079	1120	96,31	(90,78, 102,18)
C _{máx} [ng/ml]	36,54	39,86	91,68	(80,91, 103,88)
(C) Sumario de resultados para Cohorte 3 (comprimidos de Ejemplo 7).				
Parámetros en plasma de palbociclib [Unidades]	Medias geométricas ajustadas		Relaciones (prueba/referencia) de medias ajustadas	CIs de 90 % para Relaciones
	Palbociclib + Rabeprazol (Prueba)	Solo Palbociclib (Referencia)		
AUCinf [ng•hr/ml]	1548	1495	103,6	(94,39, 113,70)
C _{máx} [ng/ml]	46,83	48,21	97,13	(84,41, 111,78)
(D) Sumario de resultados para Cohorte 4 (comprimidos de Ejemplo 2)				
Parámetros en plasma de palbociclib [Unidades]	Medias geométricas ajustadas		Relaciones (prueba/referencia) de medias ajustadas	CIs de 90 % para Relaciones
	Palbociclib + Rabeprazol (Prueba)	Solo Palbociclib (Referencia)		
AUCinf [ng•hr/ml]	1443	1418	101,78	(94,95, 109,09)
C _{máx} [ng/ml]	45,18	47,50	95,12	(87,03, 103,96)
(E) Sumario de resultados para Cohorte 5 (comprimidos de Ejemplo 4)				
Parámetros en plasma de palbociclib [Unidades]	Medias geométricas ajustadas		Relaciones (prueba/referencia) de medias ajustadas	CIs de 90 % para Relaciones
	Palbociclib + Rabeprazol (Prueba)	Solo Palbociclib (Referencia)		
AUCinf [ng•hr/ml]	1962	1803	108,83	(103,64, 114,28)
C _{máx} [ng/ml]	64,91	62,52	103,83	(94,55, 114,02)
(F) Sumario de resultados para Cohorte 6 (Solución oral)				
Parámetros en plasma de palbociclib [Unidades]	Medias geométricas ajustadas		Relaciones (prueba/referencia) de medias ajustadas	CIs de 90 % para Relaciones
	Palbociclib + Rabeprazol (Prueba)	Solo Palbociclib (Referencia)		
AUCinf [ng•hr/ml]	1478	1451	101,83	(93,67, 110,69)
C _{máx} [ng/ml]	47,77	50,24	95,07	(85,18, 106,11)

Ejemplo 14Pruebas de estabilidad acelerada

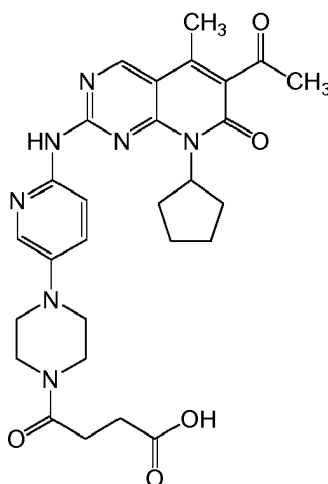
Los comprimidos del Ejemplo 1 (granulación seca + ácido succínico) se colocaron en estabilidad acelerada usando las siguientes condiciones. Los comprimidos se colocaron en vasos de precipitados en las condiciones que se enumeran a continuación. El control de la humedad se logró a través del control del horno o de soluciones salinas saturadas. Las muestras se retiraron de las condiciones periódicamente como se muestra en la Tabla 15 a continuación. Las muestras (incluidos los controles no expuestos) se almacenaron en un refrigerador hasta el análisis.

Las siguientes soluciones de sal saturadas mantuvieron la humedad relativa designada: 22 % de HR controlada a través de acetato de potasio; HR al 50 % controlada por bromuro de sodio para las condiciones de 30 ° y 40 °C; y 75 % HR a través de hornos con humedad controlada.

Tabla 15.

Temperatura (°C)	Humedad relativa (%)	Tiempo (días)	Degradante* (% en peso)
0	0	0 (inicial)	0 (inicial)
30	22	96	0,05
30	50	96	0,07
30	75	96	0,12

El degradante es el aducto de succinilo del API, que tiene la estructura:



Las muestras se prepararon agregando cada comprimido a un matraz volumétrico de 100 ml, agregando una barra de agitación y aproximadamente 100 ml del disolvente de disolución (1440 ml de agua: 400 ml de acetonitrilo: 160 ml de HCl 1N; HCl 0,1 N: acetonitrilo 80:20). El matraz se colocó en una placa de agitación y la muestra se agitó durante una hora a la velocidad de agitación más alta utilizable. Luego se retiró una alícuota y se centrifugó en un tubo de polipropileno a 3000 RPM durante 5 minutos. El sobrenadante se diluyó 1: 5 con disolvente de disolución y se muestreó en un vial de HPLC para análisis. Cada comprimido contenía 125 mg de API para una concentración de solución final de 0,25 mg/ml. Las muestras se analizaron utilizando el procedimiento de HPLC a continuación. Los resultados se presentan en la Tabla 15 anterior y muestran una excelente estabilidad a largo plazo.

Disolvente de disolución (diluyente):

1440 ml de agua: 400 ml de acetonitrilo: 160 ml de HCl 1N /// (0,1 N HCl: acetonitrilo 80:20) Fase móvil:

Fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,03 % (0,6 ml de ácido trifluoroacético en 2000 ml de agua)

Fase móvil B: 0,03 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo (0,6 ml de ácido trifluoroacético en 2000 ml de acetonitrilo)

0,5 ml/min

Gradiente		
Inicial	88 %A	12 %B
0,22 min	88 %A	12 %B
8,72 min	15 %A	85 %B
8,82 min	88 %A	12 %B
10,72 min	Tiempo de ejecución total	

234 nm, % de área vs palbociclib (banda principal)

Inyección de muestras de 2 µl (preparada como se indica a continuación). Cámara de muestra mantenida a 5 °C

5 Preparación de la muestra

Las muestras se prepararon agregando cada comprimido a un matraz volumétrico de 100 ml, agregando una barra de agitación y aproximadamente 100 ml del disolvente de disolución. El matraz se colocó en una placa de agitación y la muestra se agitó durante una hora a la velocidad de agitación más alta utilizable. Luego se retiró una alícuota y se centrifugó en un tubo de polipropileno a 3000 RPM durante 5 minutos. El sobrenadante se diluyó 1: 5 con disolvente de disolución y se muestreó en un vial de HPLC para análisis. Cada comprimido contenía 125 mg de palbociclib para una concentración de solución final de 0,25 mg/ml.

Además, los comprimidos del Ejemplo 4 (granulación en lecho fluido + ácido succínico) se analizaron de la misma manera. Los resultados se presentan en la siguiente Tabla 16, y muestran que la concentración de degradante era inaceptable para la estabilidad a largo plazo.

Tabla 16.

Temperatura (°C)	Humedad relativa (%)	Tiempo (días)	Degradante* (% en peso)
0	0	0 (inicial)	0 (inicial)
30	22	96	0,211
30	50	96	0,263
30	75	96	0,444
* El degradante es el aducto de succinilo del API			

Ejemplo 15

Estabilidad de almacenamiento a largo plazo

Los comprimidos del Ejemplo 1 se empaquetaron con un recipiente desecante en una botella usando un sello de inducción de calor. Después de almacenar durante 1 año a 25 °C/60 % HR, los comprimidos tenían un nivel de aducto de succinilo de menos de 0,05 %. Los comprimidos del Ejemplo 4 se empaquetaron con un bote desecante en una botella de HDPE usando un sello de inducción de calor. Después de almacenar durante 6 meses a 25 °C/60 % HR, los comprimidos tenían un nivel de aducto de succinilo de 0,23 %.

Ejemplo 16

Formulaciones de comprimidos recubiertos con película

La Tabla 17 describe las formulaciones optimizadas A1, A2 y B, que mostraron un rendimiento de fabricación aceptable para la comercialización de formas de dosificación sólidas. Los comprimidos se formaron usando el siguiente procedimiento. La celulosa microcristalina PH102, el dióxido de silicio coloidal, la crospovidona CL intragranular y el API se mezclaron y pasaron a través de un Comil para homogeneización. Se mezcló estearato de magnesio intragranular. La mezcla se granuló en seco usando compactación por rodillo y molienda de gránulos.

El ácido succínico tamizado, la celulosa microcristalina PH-200 y la crospovidona extragranular (grado CL o CL-SF) se mezclaron en los gránulos. El estearato de magnesio extragranular o el estearil fumarato de sodio se mezclaron en la mezcla final como un lubricante de formación de comprimidos. Los comprimidos se formaron usando una

prensa rotatoria de comprimidos con precompresión. La Formulación A2 usó un sistema de lubricación externo (ELS) para aplicar una cantidad nominal de lubricante directamente a las puntas de punzón del comprimido.

Los comprimidos se recubrieron con película hasta un aumento de peso de 2 a 4 % usando Opadry Pink (03K140024) y agua purificada hasta un contenido de sólidos de 12 % p/p.

5

Tabla 17: formulaciones optimizadas

Componente:	Cantidad/unidad: (mg/comprimido)		
	Formulación A2	Formulación A1	Formulación B
Componentes intragranulares			
Palbociclib (API)	125,000		
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	244,812		
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200 Pharma)	6,250		
Crospovidona (Kollidon CL)	18,750		
Estearato de magnesio	2,063		
Componentes extragranulares			
Ácido succínico extrapuro, (100 a 350 micrones)	62,500		
Celulosa microcristalina (Avicel PH-200)	143,750	134,375	115,625
Crospovidona (Kollidon CL or CL-SF)	18,750 (CL)	18,750 (CL-SF)	
Estearilfumarato de sodio (PRUV)		-	31,250
Estearato de magnesio (estándar o grado fino)	3,125 (estándar)	12,500 (fino)	-
Núcleo de comprimido	625,000		
Opadry Pink (03K140024)	18,750		
Agua purificada (eliminada durante el procesamiento final)	(137,500)		
Comprimido recubierto final	643,750		

Ejemplo 17

Optimización del nivel de lubricante

10 Las formulaciones se prepararon como se describe para la Formulación A2 en el Ejemplo 16 con diferentes niveles de lubricante de estearato de magnesio intragranular y extragranular, como se muestra en la Tabla 17. Dureza (fuerza de ruptura del comprimido, USP <1217>), friabilidad (USP <1216> para 100 revoluciones), la friabilidad extendida (USP <1216> para 375 revoluciones) y adherencia al punzón (Hutchins, MacDonald, Mullarney, Evaluationing Tablet-Sticking Propensity, Pharmaceutical Technology, Volume 36, Issue 1, 2012) se midieron para cada formulación como se informa en la Tabla 18. Se utilizaron tamaños de muestra reducidos para los procedimientos USP.

15 La reducción tanto de los niveles de lubricante intragranular como extragranular aumentó significativamente la dureza del comprimido y redujo la friabilidad. La adherencia del comprimido fue más sensible al nivel de lubricante extragranular que al nivel de lubricante intragranular. La adherencia se redujo significativamente al aumentar el nivel de estearato de magnesio extragranular. No se observaron diferencias en la adherencia del rodillo moleteado/liso con diferentes niveles de estearato de magnesio intragranular. Como se muestra en la Tabla 18, la reducción de la proporción de lubricante intragranular/extragranular de 1 % en peso/0 % en peso a 0,33 % en peso/0,5 % en peso proporcionó una buena resistencia del comprimido, una menor friabilidad y una menor adherencia para los comprimidos de la Formulación A2. Los niveles de lubricante de aproximadamente 5 % en peso de estearil fumarato de sodio o 2 % en peso de estearato de grado fino (CaSt 2249) aliviaron la adherencia al punzón y los defectos del comprimido.

25

Tabla 18: Optimización del nivel de lubricante.

Nivel de lubricante intragranular (%)	Nivel de lubricante extragranular (%)	Dureza (kP)	Friabilidad (%)	Friabilidad extendida (%)	Adherencia (ug)
0,33	0	22	0,08	0,23	2914
	0,5	19	0,09	0,28	766
	1	16	0,15	0,54	304
0,67	0	21	0,13	0,45	1977
	0,5	18	0,13	0,38	563
	1	16	0,11	0,49	142
1	0	18	0,00	0,36	1346
	0,5	18	0,09	0,43	428
	1	15	0,14	0,57	242

Ejemplo 18Optimización de la dureza y friabilidad del comprimido

- 5 Las formulaciones se prepararon como se describe generalmente para la Formulación A2 en el Ejemplo 16, con cambios en el orden de adición de ácido, adición de monohidrato de lactosa, adición de aglutinantes secos (Kollidon SF, Avicel PH105, Klucel EXF) y cambio en la relación intragranular a extragranular de celulosa microcristalina. Se midieron las propiedades de estas diferentes formulaciones: densidad en volumen de la mezcla inicial (USP <616>), resistencia a la tensión de la cinta compactada con rodillo (Zinchuk AV, Mullarney MP, Hancock BC. Simulation of roller compaction using a laboratory scale compaction simulator. Int J Pharm. 2004 Jan 28;269(2):403-15.), adherencia al punzón (Hutchins, MacDonald, Mullarney, Assessing Tablet-Sticking Propensity, Pharmaceutical Technology, Volume 36, Issue 1, 2012), dureza del comprimido (fuerza de ruptura del comprimido, USP <1217>), friabilidad (USP <1216> para 375 revoluciones) y tiempo de desintegración (USP <701>). Se utilizaron tamaños de muestra reducidos para los procedimientos USP.
- 10
- 15 Las formulaciones sin lactosa mostraron mayor dureza del comprimido y menor friabilidad. Además, agregar el grado SF (superfino) de Kollidon ayudó a disminuir el tiempo de desintegración mientras aumentaba la dureza del comprimido. Se encontró que agregar el ácido extragranularmente era preferible para obtener tiempos de desintegración más cortos.
- 20 La eliminación de la lactosa de la formulación proporcionó comprimidos que tenían una friabilidad reducida que mantenían una rápida desintegración. La inclusión de aglutinantes secos no proporcionó beneficios adicionales para reducir la friabilidad, pero redujo marginalmente la adherencia. Sin embargo, la inclusión de aglutinantes puede en algunos casos afectar negativamente la desintegración/hinchazón.

Tabla 19. Optimización de componentes diluyentes y aglutinantes

Ejemplo	Densidad aparente de mezcla inicial (g/cm ³)	Resistencia a la tracción de la cinta (MPa)	Adherencia (ug)	Dureza (kp)	Friabilidad (%)	Tiempo de desint. (m:s)
Control (incl. lactosa)	0,33	1,4	1074	16	0,44	1:51
Eliminar lactosa	0,31	1,8	1029	20	0,27	2:41
Mover ácido de EG a IG (incl. lactosa)	0,40	1,0	N/A	19	0,21	8:15
Adic. Kollidon SF (sin lactosa)	0,24	3,1	728	22	0,37	1:20
Adic. Avicel PH105 (sin lactosa)	0,31	2,1	975	19	0,47	2:26
Adic. Klucel EXF (sin lactosa)	0,31	1,5	842	18	0,25	50:41
Mover EG Avicel a IG (sin lactosa)	0,33	2,8	1392	18	0,28	03:30

Ejemplo 19Disolución in vitro de las formulaciones A1, A2 y B

La disolución *in vitro* de las formulaciones optimizadas A1, A2 y B se determinó usando la Prueba de disolución 2, bajo condiciones sin decaimiento (pH 6,5, tampón de fosfato 50 mM, NaCl 0,1 M) descritas en el Ejemplo 10. Se compararon los perfiles de disolución de estas formulaciones con los comprimidos preparados de acuerdo con los Ejemplos 1-7. El comprimido del Ejemplo 1 no mostró interacción fármaco-fármaco con un inhibidor de la bomba de protones en estado de ayuno en voluntarios humanos y se estableció como el perfil de disolución objetivo mínimo. Los datos comparativos de disolución se presentan en la Figura 4. Las formulaciones A1, A2 y B fueron superiores tanto a las cápsulas de base libre comerciales (preparadas como se describe en el Ejemplo 10) como a las cápsulas de sal de isetionato de palbociclib (ISE) utilizadas en el desarrollo temprano que tenían la formulación en Tabla 20. Después de 10 minutos, las formulaciones A1, A2 y B fueron superiores a los comprimidos de los Ejemplos 1-7 y, por lo tanto, alcanzaron el objetivo de disolución de la forma de dosificación sólida.

Tabla 20.

Componente	25 mg de cantidad de cápsula ISE (mg/cápsula)	100 mg de cantidad de cápsula ISE (mg/cápsula)
Isetionato de Palbociclib (mg)	32,048 (eq. 25 mg FB)	128,200 (eq. 100 mg FB)
Celulosa microcristalina (mg)	102,802	148,500
Almidón glicolato de sodio	8,700	13,500
Estearato de magnesio	1,450	2,300
Almidón de maíz	145,000	157,500
Peso total de llenado	290,00	450,000

Ejemplo 20Impacto de la distribución del tamaño de partícula de ácido succínico

El impacto de la distribución del tamaño de partícula de ácido succínico en la tasa de formación del aducto de succinilo se evaluó para el ácido tal como se recibió (distribución amplia del tamaño de partícula de hasta 1 mm de diámetro) y tres cortes de tamiz del ácido. Un tamaño de partícula de ácido más pequeño dio como resultado una mayor tasa de formación de impurezas debido a su área de superficie específica más grande que permite una mayor frecuencia de contactos del ácido con el API de base libre. Por lo tanto, se prefirió ácido con un tamaño de partícula mayor de aproximadamente 100 micrómetros en la formulación del producto farmacológico para mejorar la estabilidad química.

Tabla 21: Impacto de la distribución del tamaño de partícula de ácido succínico en la formación de aductos

Condición de almacenamiento (°C/ % de HR)	Tasa de degradación ácida (%/año)			
	Ácido como se recibió, sin tamizar	Ácido tamizado a <106µm	Ácido tamizado a 150 - 250 µm	Ácido tamizado a 425 - 600 µm
25 °C/22 % de HR	0,092	0,150	0,071	0,035
25 °C/60 % de HR	0,253	0,346	0,167	0,082
30 °C/22 % de HR	0,203	0,294	0,150	0,075
30 °C/75 % de HR	0,837	0,942	0,494	0,249

Ejemplo 21Análisis de estabilidad física

Se desarrolló un procedimiento espectroscópico Raman cuantitativo para evaluar la estabilidad física de las formulaciones. El procedimiento Raman utiliza una sonda PhAT de Kaiser Optical Systems y el modelo de cuantificación se construyó utilizando un conjunto de estándares de calibración preparados a partir de API, complejo de succinato de API y excipientes. La estabilidad relativa de las formulaciones A1 y B se evaluó determinando la cantidad de complejo de succinato de API en la formulación después de almacenar los comprimidos a 30 a 50 °C y hasta 75 % de HR durante hasta 1 mes.

La formulación B mostró una conversión más baja al complejo de succinato en relación con la formulación A1. La cantidad de conversión aumentó con el tiempo y se aceleró por las condiciones de almacenamiento con mayor temperatura y humedad.

La cantidad de complejo de succinato de API formado bajo diversas condiciones de temperatura y humedad para la formulación A1 y B se muestra en la Tabla 22 en función del tiempo, donde "LOD" se refiere al límite de detección y "LOQ" se refiere al límite de cuantificación.

Tabla 22: Conversión de API de base libre a complejo de succinato de API

Condición de almacenamiento (°C/ % de HR)	2 semanas Formulación A1	2 semanas Formulación B	1 mes Formulación A1	1 mes Formulación B
Inicial	< 2 % (LOD)	< 2 % (LOD)	< 2 % (LOD)	< 2 % (LOD)
50/75	56 %	32 %	--	--
50/bajo	< 5 % (LOQ)	< 5 % (LOQ)	--	--
40/75	--	--	56 %	33 %
30/75	--	--	13 %	10 %

Se evaluó la estabilidad física del prototipo de formulación A1 de comprimido no recubierto bajo condiciones abiertas. Los comprimidos fueron sometidos a elevadas temperaturas y humedad. La conversión al complejo de succinato se observó en muestras estresadas utilizando espectroscopía Raman.

La pureza química de las formulaciones A1 y B se comparó después del almacenamiento durante 1 mes a 40 °C/75 % HR. Como se muestra en la Tabla 23, la Formulación B mostró un grado significativamente menor de formación de impurezas totales en relación con la Formulación A1.

Tabla 23: Degradación de las formulaciones A1 y B después de 1 mes a 40 °C/75 % HR

Impurezas	Formulación A1 % de impurezas	Formulación B % de impurezas
Degradante oxidativo 1	0,15 %	NMT
Degradante oxidativo 2	0,19 %	0,05 %
Aducto de fumarato	ND	0,15 %
Degradante oxidativo 3	0,35 %	0,07 %
Degradante no identificado	0,13 %	ND
Degradante oxidativo 4	0,38 %	0,08 %
Aducto de succinilo	0,18 %	0,18 %
Degradante oxidativo 5	0,21 %	NMT
Aducto de formilo	0,45 %	0,15 %
Impureza total	2,1 %	0,75 %

En base a estos datos, se determinó que la humedad (% de HR) tenía un impacto significativo en la tasa de conversión de API del complejo de base libre a succinato. El aumento de la temperatura también afectó la conversión al complejo, pero tuvo un efecto más débil que la humedad.

Los comprimidos que se preequilibraron en 60 % de humedad relativa antes del empaquetado con papel de aluminio mostraron una rápida formación de complejo de succinato. Los datos de estabilidad de 9 semanas indicaron que se requería el control de la actividad del agua en comprimidos para minimizar la formación del complejo de succinato de palbociclib en el fármaco. La formulación B (que contiene estearil fumarato de sodio extragranular como lubricante)

mostró menos conversión de complejo de succinato en comparación con la formulación A1 (que incorpora estearato de magnesio como lubricante extragranular) bajo condiciones de alta humedad (75 % de HR).

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación sólida que comprende de 10 % en peso a 35 % en peso de palbociclib, de 5 % en peso a 25 % en peso de ácido succínico, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 2. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1 que comprende aproximadamente 20 % en peso de palbociclib.
3. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 1 o 2 que comprende de 5 % en peso a 15 % en peso de ácido succínico, y preferiblemente aproximadamente 10 % en peso de ácido succínico.
- 10 4. La forma de dosificación sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende al menos un diluyente, y en la que el diluyente comprende del 50 % en peso al 75 % en peso de la forma de dosificación sólida.
5. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 4, en la que el diluyente se selecciona del grupo que consiste en celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, manitol, sorbitol, xilitol, carbonato de magnesio, fosfato de calcio dibásico y fosfato de calcio tribásico.
- 15 6. La forma de dosificación sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende al menos un lubricante, y en la que el lubricante comprende del 0,5 % en peso al 10 % en peso de la forma de dosificación sólida.
7. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 6, en la que el lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc y estearil fumarato de sodio.
- 20 8. La forma de dosificación sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende al menos un desintegrante, y en la que el desintegrante comprende del 5 % en peso al 10 % en peso de la forma de dosificación sólida.
9. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 8, en la que el desintegrante se selecciona del grupo que consiste en crospovidona, croscarmelosa de sodio y almidón glicolato de sodio.
10. La forma de dosificación sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en forma de un comprimido.
- 25 11. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 10, en la que el comprimido está recubierto con película.
12. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 10, en la que el comprimido es un comprimido bicapa.
13. La forma de dosificación sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en la que el comprimido se prepara por granulación en seco.
- 30 14. Una forma de dosificación sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que la forma de dosificación cuando se agrega a un medio de prueba que comprende 500 ml de tampón de acetato 10,5 pH 5,5 a 37 °C en un aparato de paleta giratoria USP 2 estándar con las paletas girando a 50 rpm disuelve: (a) no menos del 35 % del palbociclib en 15 minutos; (b) no menos del 45 % de palbociclib en 30 minutos; (c) no menos del 55 % en 60 minutos; o (d) dos o más de (a), (b) y (c).
- 35 15. Una forma de dosificación sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que la forma de dosificación cuando se agrega a un medio de prueba que comprende 500 ml de tampón de fosfato pH 6,5 50 mM y NaCl 0,1 M a 37 °C en un aparato de paleta giratoria USP 2 estándar con las paletas girando a 50 rpm disuelve: (a) no menos del 40 % de palbociclib en 15 minutos; (b) no menos del 35 % de palbociclib en 30 minutos; (c) no menos del 25 % de palbociclib en 60 minutos; o (d) dos o más de (a), (b) y (c).
- 40 16. Una forma de dosificación sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que la forma de dosificación: (a) tiene una relación media de alimentación/ayuno del área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo (AUC) de 0,8 a 1,25 después de la administración de una dosis oral única a un sujeto; (b) tiene una relación media de alimentación/ayuno de la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de 0,8 a 1,25 después de la administración de una dosis oral única a un sujeto; o (c) ambos (a) y (b).
- 45 17. Una forma de dosificación sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que la forma de dosificación: (a) proporciona un AUC medio en ayunas en el intervalo de 80 % a 125 % del AUC medio en ayunas para una cápsula oral de liberación inmediata (IR) de control que contiene una cantidad equivalente de palbociclib después de la administración de una dosis oral única a un sujeto; (b) proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ media en ayunas en el intervalo de 80 % a 125 % de la $C_{m\acute{a}x}$ media en ayunas para una cápsula oral de liberación inmediata (IR) de control que contiene una cantidad equivalente de palbociclib después de la administración de una dosis oral única a un sujeto; o (c) ambos (a) y (b).
- 50

18. Una forma de dosificación sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que la forma de dosificación proporciona: (a) un AUC media en presencia de un inhibidor de la bomba de protones (PPI) en el intervalo del 80 % al 125 % del AUC media en ausencia del PPI después de la administración de una dosis oral única a un sujeto; (b) una $C_{m\acute{a}x}$ media en presencia de un inhibidor de la bomba de protones (PPI) en el intervalo del 80 % al 125 % de la $C_{m\acute{a}x}$ media en ausencia del PPI después de la administración de una dosis oral única a un sujeto; o (c) ambos (a) y (b).
19. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 18, en la que el PPI es rabeprazol.
20. Una forma de dosificación sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que la forma de dosificación exhibe menos del 0,05 % de aducto ácido en peso después del almacenamiento durante 1 año a 25 °C y 60 % de HR.
21. La forma de dosificación sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en la que la cantidad de palbociclib en la forma de dosificación es 25 mg, 75 mg, 100 mg o 125 mg.
22. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 21, en la que la cantidad de palbociclib en la forma de dosificación es 125 mg.
23. La forma de dosificación sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en la que palbociclib está presente en forma cristalina o amorfa, o en una mezcla de formas amorfas y cristalinas.
24. La forma de dosificación sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para su uso en el tratamiento del cáncer.

FIG. 1

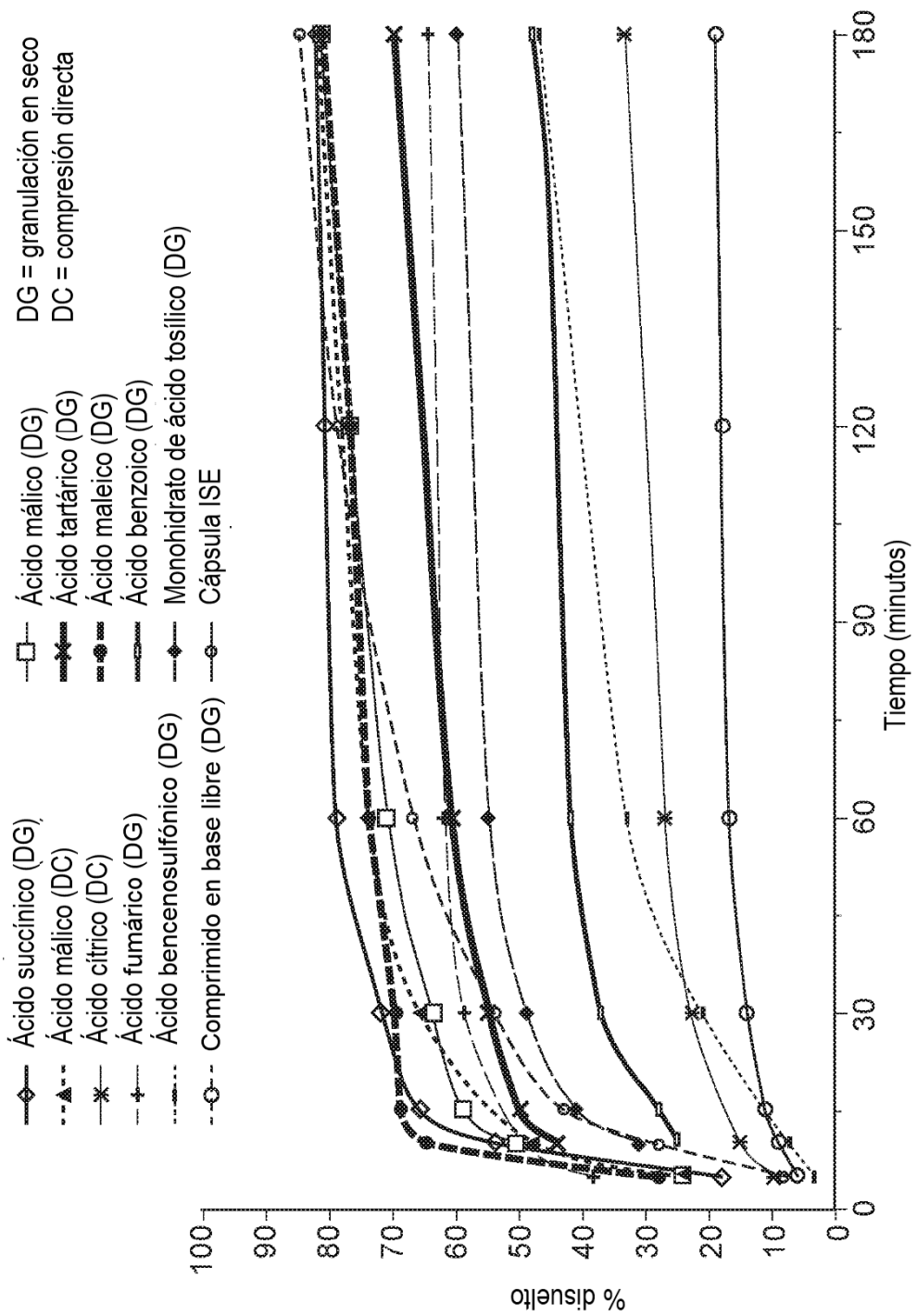


FIG. 2

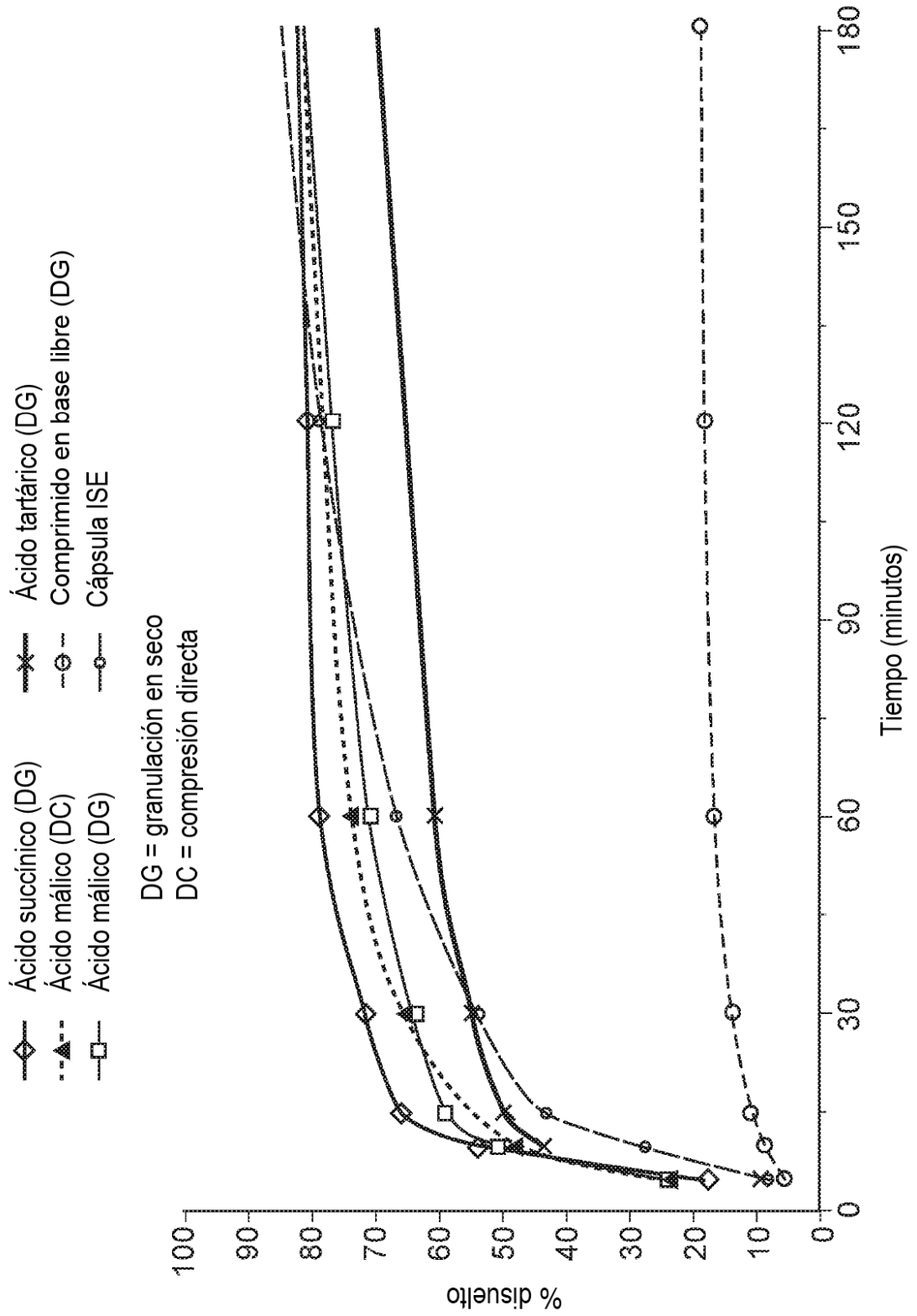


FIG. 3

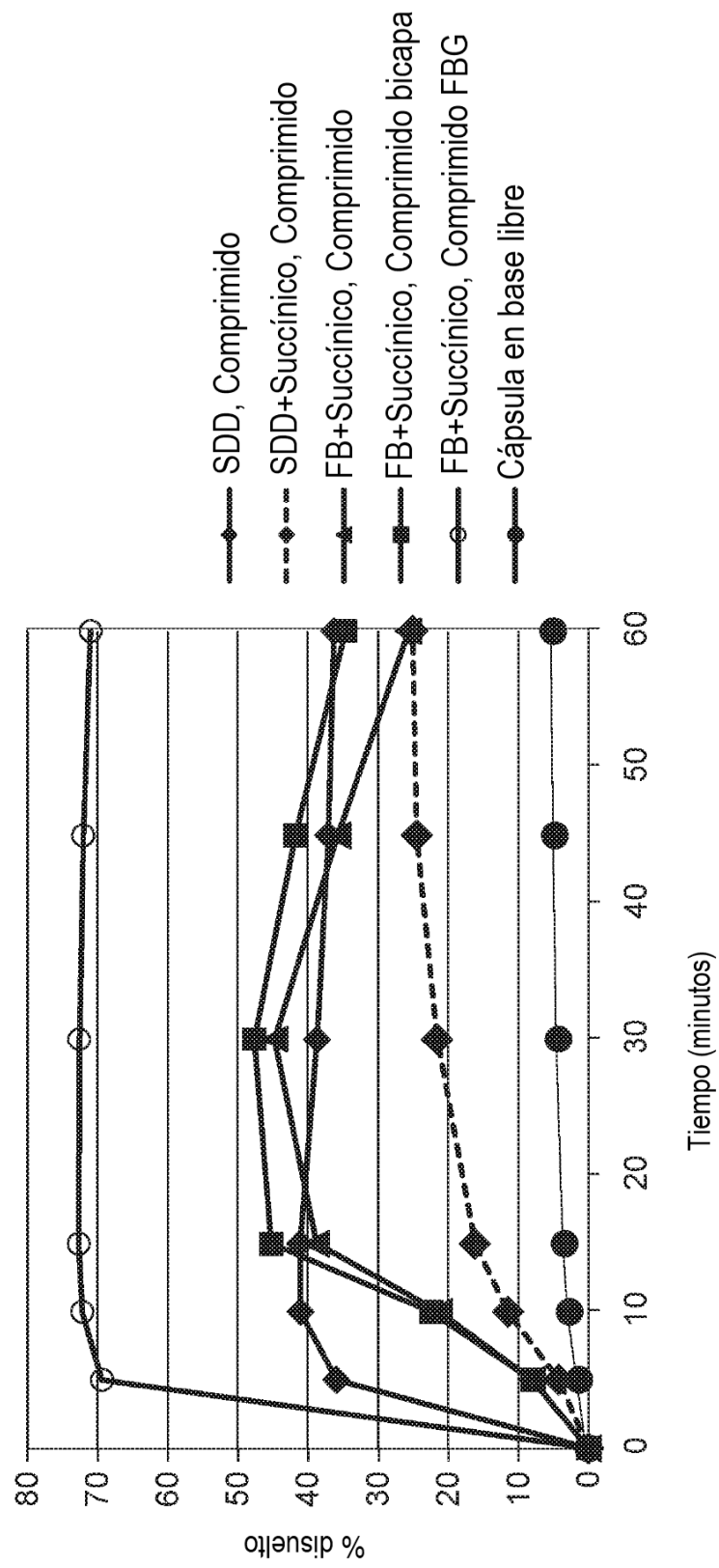


FIG. 4

