(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 770 132**

(51) Int. Cl.:

C07D 239/54 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61P 5/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2017** **E 17166537 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019** **EP 3388422**

(54) Título: **Dispersión sólida amorfa de un antagonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina disponible por vía oral**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.06.2020

(73) Titular/es:

SANDOZ AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

(72) Inventor/es:

MARTIN, NOLWENN

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 770 132 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

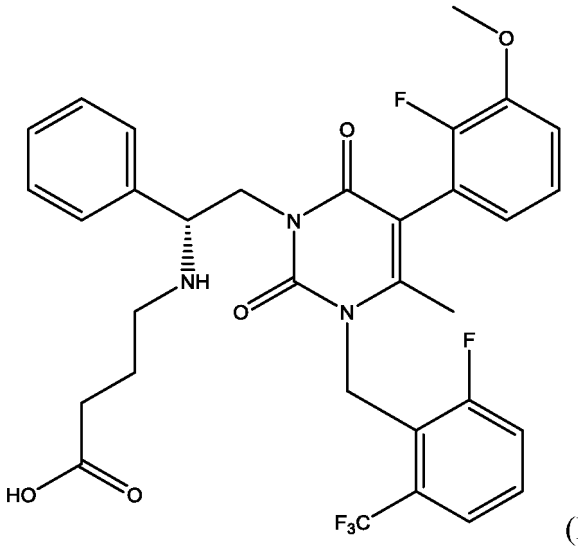
Dispersión sólida amorfa de un antagonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina disponible por vía oral

Campo de la invención

La invención se refiere a una dispersión sólida amorfa que comprende elagolix sódico y al menos un compuesto inorgánico a base de silicio y a un método para preparar el mismo. Además, se refiere a una composición farmacéutica que comprende dicha dispersión sólida y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición farmacéutica puede usarse como medicamento, en particular para el tratamiento de endometriosis y fibromas uterinos.

Antecedentes de la invención

Elagolix es un antagonista de los receptores de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) disponible por vía oral que se encuentra en fase de investigación en ensayos clínicos de fase III para el tratamiento de endometriosis y fibromas uterinos. El nombre químico de elagolix es ácido 4-[[(1R)-2-[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metil]-3,6-dihidro-4-metil- 2,6-dioxo-1(2H)-pirimidinil]-1-feniletil]amino]butanoico. Elagolix es un derivado de uracilo, que puede representarse por la estructura química según la Fórmula (I)



(I).

WO 2005/007165 A1 desvela derivados de pirimidina-2,4-diona como antagonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina. El compuesto elagolix se desvela como un ejemplo de tales derivados de pirimidina-2,4-diona. En el Ejemplo 1H de dicha solicitud, se formó ácido libre de elagolix como producto intermedio durante la producción de la sal sódica de elagolix y se describió como un gel blanco después de extracción con acetato de etilo y evaporación del disolvente. El gel se pasó a través de una columna de intercambio catiónico fuerte macroporosa DOWEX MSC-1 para convertir el ácido en la sal sódica. Finalmente, la liofilización dio la sal sódica de elagolix como un sólido blanco.

De acuerdo con Chen C. *et al.* "Discovery of Sodium R-(+)-4-{2-[5-(2-Fluoro-3-methoxyphenyl)-3-(2-fluoro-6-[trifluoromethyl]benzyl)-4-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-1-phenylethylamino}butyrate (Elagolix), a Potent and Orally Available Nonpeptide Antagonist of the Human Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor" J. Med. Chem., 2008, 51 (23), el ácido libre 7478-7485 elagolix se obtuvo como espuma blanca o como gel después de extracción con acetato de etilo y posterior evaporación del disolvente. Como ya se describió anteriormente en WO 2005/007165 A1, el gel se pasó a través de una columna macroporosa de intercambio catiónico fuerte DOWEX MSC-1 para convertirlo en la sal sódica, que se obtuvo como un sólido blanco después de liofilización.

WO 2009/062087 A1 describe métodos para la preparación de derivados de uracilo, una clase de antagonistas de los receptores de la hormona liberadora de gonadotropina incluyendo elagolix. El ácido libre de Elagolix (Ejemplo 4, producto final de la etapa 4B) y su sal sódica (Ejemplo 5, producto final de la etapa 5B y etapa alternativa 5B) se obtuvieron como sólidos blanquecinos. En la página 6, la aplicación describe los compuestos de la aplicación como sólidos amorfos y continúa sugiriendo que los compuestos de la aplicación se formulan como cosoluciones amorfas, por ejemplo mediante secado por pulverización con excipientes tales como PVP (polivinilpirrolidona, Kollidons) o HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa). El elagolix sódico amorfo se describe como preferente para esa finalidad y en el Ejemplo 9 se preparó una mezcla amorfa sólida a partir de elagolix sódico y polímeros tales como HPMC y Kollidon,

en donde se ha usado un exceso de polímero en una relación en peso de 1:3.

La sustancia farmacológica elagolix se describe como un sólido higroscópico amorfo en la página 10 del documento WO 2017/007895 A1. En los Ejemplos 1 y 2 de dicha solicitud, la sustancia farmacológica elagolix se empleó en forma de su sal sódica.

Es de destacar que elagolix sódico es altamente higroscópico y se descubrió que incluso se licúa después de contactar con la humedad. Dichas propiedades requieren un cuidado especial y medidas de precaución tales como una atmósfera controlada durante el procesamiento farmacéutico, lo que hace que la fabricación sea complicada y cara. Además, las dispersiones sólidas de elagolix sódico con HPMC y Kollidons, que se desvelan en WO 2009/062087 A1 introducen 3 veces la cantidad de polímeros en relación con el principio activo, aumentando significativamente el peso y, por tanto, también el volumen de una forma de dosificación sólida oral, como un comprimido o una cápsula. Dichas formulaciones pueden influir negativamente en el cumplimiento de los pacientes, en particular para personas mayores que tienen problemas para tragar.

Por tanto, un objeto de la presente invención era proporcionar formas sólidas mejoradas de elagolix sódico, que no se licúan después de contactar con la humedad y que no requieren grandes cantidades de excipientes para lograr dicho efecto y, por tanto, pueden mejorar el cumplimiento de los pacientes.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una dispersión sólida que comprende elagolix sódico amorfo y al menos un compuesto inorgánico a base de silicio. Se descubrió que la dispersión sólida de la presente invención no requiere un exceso de excipientes en elagolix para evitar la delicuescencia del elagolix sódico después de contactar con la humedad. Por ejemplo, una relación en peso 1:1 de elagolix sódico y un compuesto inorgánico a base de sílice es suficiente para prevenir la delicuescencia del elagolix sódico. Por tanto, la dispersión sólida de la presente invención es ventajosa para uso en el campo farmacéutico, en particular para almacenamiento y/o para la preparación de una composición farmacéutica.

Abreviaturas

PXRD	difractograma de rayos X con método de polvo
RH	Humedad relativa
TA	temperatura ambiente

Definiciones

En el contexto de la presente invención, las siguientes definiciones tienen el significado indicado, a menos que se indique específicamente lo contrario:
El término "elagolix", como se usa en el presente documento, se refiere al compuesto con el nombre químico ácido 4-[[(1R)-2-[5-(2-fluoro-3-metoxi-fenil)-3-[[2-fluoro-6- (trifluorometil)fenil]metil]-3,6-dihidro-4-metil-2,6-dioxo-1(2H)-pirimidinil]-1-feniletil]amino]butanoico, que se representa con la estructura química como se representa en la Fórmula (I) de la presente invención. En la presente invención "elagolix" indica la forma de ácido libre, en donde el átomo de hidrógeno del grupo ácido carboxílico no está sustituido por otro tipo de átomo, por ejemplo por sodio o potasio.

Como se usa en el presente documento, el término "elagolix sódico" en el presente documento se refiere a la sal sódica del compuesto con el nombre químico ácido 4-[[(1R)-2-[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metil]-3,6-dihidro-4-metil-2,6-dioxo-1(2H)-pirimidinil]-1-feniletil]amino]butanoico, que se representa con la estructura química como se representa en la Fórmula (II) de la presente invención. En la presente invención, "elagolix sódico" indica que el átomo de hidrógeno del grupo ácido carboxílico está sustituido por sodio.

Como se usa en el presente documento, el término "silicato" se refiere a compuestos naturales o sintetizados que contienen un compuesto de silicio aniónico, preferentemente un óxido.

El término "sílice" como se usa en el presente documento se refiere al dióxido de silicio en sus diversas formas, tales como sílice natural o sintetizada.

Como se usa en el presente documento, la expresión "adsorbente inorgánico a base de silicio" se refiere a un compuesto inorgánico a base de silicio que tiene una alta porosidad y una gran área superficial que le permite al menos cierta adsorción de elagolix sódico amorfo. El "adsorbente inorgánico a base de silicio" es un material inerte con una superficie específica BET suficientemente elevada de al menos 1 m^2/g. Preferentemente, el área de superficie específica BET es al menos 10 m^2/g, tal como de 10 m^2/g a 1000 m^2/g, por ejemplo de 20 m^2/g a 500 m^2/g.

Como se usa en el presente documento, la expresión "temperatura ambiente" se refiere a una temperatura en el

intervalo de 20 a 30 °C, preferentemente a una temperatura en el intervalo de 22 a 27 °C, más preferentemente a una temperatura en el intervalo de 23 a 26 °C.

Como se usa en el presente documento, el término "amorfo" se refiere a un compuesto sólido o una mezcla de compuestos sólidos que es/son no cristalinos. Un compuesto amorfo o una mezcla de compuestos amorfos no posee(n) un orden de largo alcance pero solo muestra un orden de corto alcance y, por tanto, no muestra un patrón de difracción de rayos X definitivo con reflexiones, pero solo da como resultado una amplia dispersión. Según la bibliografía, el orden de largo alcance, por ejemplo, se extiende de aproximadamente 103 a 1020 átomos, mientras que el orden de corto alcance es de unos pocos átomos solamente (véase "Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials" de Vitalij K. Pecharsky y Peter Y. Zavalij, Kluwer Academic Publishers, 2003, página 3).

El término "reflexión" con respecto a difracción de rayos X con el método de polvo como se usa en el presente documento, significa picos en un difractograma de rayos X, que son causados en ciertos ángulos de difracción (ángulos de Bragg) por interferencia constructiva de rayos X dispersados por planos paralelos de átomos en material sólido, que se distribuyen en un patrón ordenado y repetitivo en un orden posicional de largo alcance.

Como se usa en el presente documento, la expresión "medido a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C" se refiere a una medición en condiciones estándar. Generalmente, condiciones estándar significa una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C, es decir, a temperatura ambiente. Una temperatura preferente para las mediciones es 22 °C. Generalmente, las condiciones estándar también significan una medición del 20 % al 75 % de HR, con aproximadamente el 40 % de HR siendo un valor de humedad controlada preferente para una medición.

En el presente documento una dispersión sólida que comprende elagolix sódico amorfo y al menos un compuesto inorgánico a base de silicio puede referirse a caracterizada por datos gráficos "como se muestra en" una figura. Dichos datos incluyen, Por ejemplo, difractogramas de rayos X con el método de polvo. El experto en la materia entiende que factores como las variaciones en el tipo de instrumento, respuesta y variaciones en la direccionalidad de la muestra, concentración de la muestra y pureza de la muestra pueden conducir a pequeñas variaciones para tales datos cuando se presentan en forma gráfica.

Una "cantidad predeterminada" como se usa en el presente documento con respecto a una dispersión sólida que comprende elagolix sódico amorfo y al menos un compuesto inorgánico a base de silicio se refiere a una cantidad definida de dicha dispersión sólida para usarse para la preparación de una dosis unitaria de una composición farmacéutica.

La expresión "cantidad eficaz" como se usa en el presente documento con respecto a una dispersión sólida que comprende elagolix sódico amorfo y al menos un compuesto inorgánico a base de silicio incluye una cantidad de dicha dispersión sólida, que causa un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado.

En el presente documento una dispersión sólida que comprende elagolix sódico amorfo y al menos un compuesto inorgánico a base de silicio puede referirse a caracterizada por datos gráficos "como se muestra en" una figura. Dichos datos incluyen, Por ejemplo, difractogramas de rayos X con el método de polvo. El experto en la materia entiende que factores como las variaciones en el tipo de instrumento, respuesta y variaciones en la direccionalidad de la muestra, concentración de la muestra y pureza de la muestra pueden conducir a pequeñas variaciones para tales datos cuando se presentan en forma gráfica.

Como se usa en el presente documento, el término "delicuescente" significa la propiedad de una forma sólida de un compuesto de absorber fácilmente la humedad de la atmósfera circundante hasta que se separa y forma una solución después de almacenamiento durante 14 días a 40 °C, presión atmosférica y 75 % de humedad relativa.

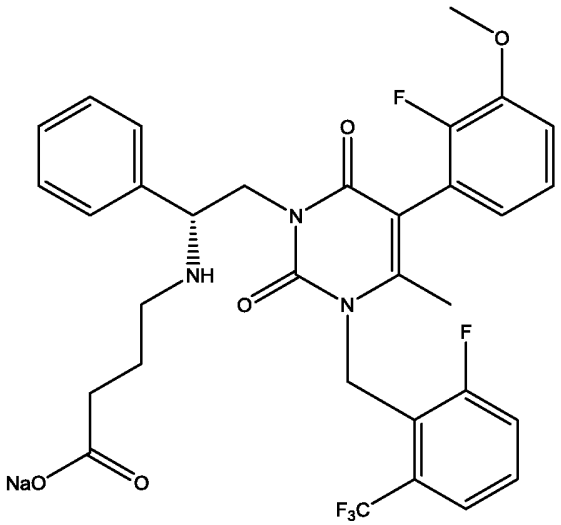
Breve descripción de los dibujos

Figura 1: ilustra un difractograma de rayos X con el método de polvo representativo de la dispersión sólida que comprende elagolix sódico amorfo y Syloid® 72P preparado según el Ejemplo 1.1 de la presente invención. El eje x muestra el ángulo de dispersión en °2-Theta, el eje y muestra la intensidad del haz de rayos X dispersos en recuentos de fotones detectados.
Figura 2: ilustra un difractograma de rayos X con el método de polvo representativo de la dispersión sólida que comprende elagolix sódico amorfo y Syloid® AL-1 FP preparado según el Ejemplo 1.2 de la presente invención. El eje x muestra el ángulo de dispersión en °2-Theta, el eje y muestra la intensidad del haz de rayos X dispersos en recuentos de fotones detectados.
Figura 3: ilustra un difractograma de rayos X con el método de polvo representativo de la dispersión sólida que comprende elagolix sódico amorfo y Neusilin® UFL2 preparado según el Ejemplo 1.3 de la presente invención. El eje x muestra el ángulo de dispersión en °2-Theta, el eje y muestra la intensidad del haz de rayos X dispersos en recuentos de fotones detectados.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a una dispersión sólida que comprende elagolix sódico amorfo y al menos un compuesto inorgánico a base de silicio, preferentemente un compuesto inorgánico a base de silicio que tiene un área superficial específica BET de al menos 1 m^2/g.

Elagolix sódico se puede representar por la estructura química como se representa en la Fórmula (II)



(II).

El compuesto inorgánico a base de silicio es preferentemente un adsorbente inorgánico a base de silicio, es decir, un compuesto inorgánico a base de silicio que tiene una alta porosidad y una gran área superficial que le permite adsorber elagolix sódico. El "adsorbente inorgánico a base de silicio" es preferentemente un material con un área superficial específica BET alta de al menos 1 m^2/g. Preferentemente, el área de superficie específica BET es al menos 10 m^2/g, tal como de 10 m^2/g a 1000 m^2/g, por ejemplo de 20 m^2/g a 500 m^2/g. Los adsorbentes inorgánicos a base de silicio preferentes son sílice, silicatos, y combinaciones de una o más sílices con uno o más silicato(s).

En un aspecto, el compuesto inorgánico a base de silicio es sílice. La sílice se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en sílice pirógena, sílice precipitada, gel de sílice, sílice coloidal, y una combinación de dos o más de las mismas, tal como una combinación de sílice pirógena y sílice precipitada o una combinación de sílice pirógena y sílice coloidal o una combinación de sílice pirógena y gel de sílice o una combinación de sílice precipitada y gel de sílice o una combinación de sílice precipitada y sílice coloidal o una combinación de gel de sílice y sílice coloidal o una combinación de sílice pirógena y sílice precipitada y gel de sílice o una combinación de sílice pirógena y gel de sílice y sílice coloidal o una combinación de sílice precipitada y gel de sílice y sílice coloidal o una combinación de sílice pirógena y sílice precipitada y gel de sílice y sílice coloidal. La sílice preferente incluye, pero no se limita a, los compuestos disponibles en el mercado Syloid® 72 FP, Syloid® 244 FP y Syloid® AL-1 FP, todos de Grace.

En otro aspecto, el compuesto a base de silicio es un silicato. El silicato es preferentemente un aluminosilicato o un aluminometasilicato que, más preferentemente, contiene además al menos un elemento de metal alcalino seleccionado entre el grupo que consiste en Li, Na, K, Rb, Cs y una combinación de dos o más de los mismos, preferentemente del grupo que consiste en Li, Na, K, y una combinación de dos o más de los mismos, más preferentemente entre el grupo que consiste en Na, K, y una combinación de dos o más de los mismos, y/o al menos un elemento de metal alcalinotérreo seleccionado entre el grupo que consiste en Mg, Ca, Sr, Ba, una combinación de dos o más de los mismos, preferentemente entre el grupo que consiste en Mg, Ca, Ba, una combinación de dos o más de los mismos, preferentemente entre el grupo que consiste en Mg, Ca, y una combinación de las más de los mismos. Más preferentemente, el silicato es un aluminosilicato o un aluminometasilicato que contiene adicionalmente al menos un elemento de metal alcalinotérreo seleccionado entre el grupo que consiste en Mg, Ca, Sr, Ba, una combinación de dos o más de los mismos, preferentemente entre el grupo que consiste en Mg, Ca, Ba, una combinación de dos o más de los mismos, preferentemente entre el grupo que consiste en Mg, Ca, y una combinación de las más de los mismos. Más preferentemente, el silicato es un aluminometasilicato, que además contiene Mg. El aluminometasilicato de magnesio preferente incluye, pero no se limita a, los compuestos disponibles en el mercado Neusilin® UFL2, Neusilin® US2, ambos de Fuji Chemical Industry Co., Ltd.

Los ejemplos de silicatos incluyen, pero no se limitan a, nesosilicatos que comprenden la unidad estructural $[SiO_4]_4$-, sorosilicatos que comprenden la unidad estructural $[Si_2O_7]_6$-, ciclosilicatos que comprenden la unidad estructural $[Si_nO_{3n}]_{2n}$-, inosilicatos monocatenarios que comprenden la unidad estructural $[Si_nO_{3n}]_{2n}$-, inosilicatos bicatenarios que comprenden la unidad estructural $[Si_{4n}O11_n]_{6n}$-, filosilicatos que comprenden la unidad estructural $[Si_nO_{5n}]_{2n}$- o

tectosilicatos con un armazón 3D que comprende la unidad estructural $[Al_xSi_yO_{2(x+y)}]_x^-$.

Los compuestos inorgánicos a base de silicio tienen preferentemente un pH en un intervalo definido, preferentemente un pH de al menos 5,0 como se determina usando un medidor de pH en una solución de 400 mg del compuesto inorgánico a base de silicio en 10 ml de agua desionizada a 25 °C. Más preferentemente, el al menos un compuesto a base de silicio tiene un pH en el intervalo de 5,0 a 9,0, más preferentemente en el intervalo de 5,3 a 8,5, más preferentemente en el intervalo de 5,5 a 8,0.

Generalmente, es concebible que la dispersión sólida de la presente invención contenga al menos un compuesto inorgánico a base de silicio que tenga un pH en los intervalos preferentes definidos anteriormente y al menos un compuesto inorgánico a base de silicio que tenga un pH fuera de estos intervalos. Preferentemente, todos los compuestos inorgánicos a base de silicio comprendidos en la composición sólida de la presente invención tienen un pH en los intervalos preferentes definidos anteriormente.

Preferentemente, la densidad aparente del compuesto inorgánico a base de silicio está en el intervalo de 10 a 700 g/l, preferentemente en el intervalo de 30 a 650 g/l, más preferentemente en el intervalo de 50 a 600 g/l. La densidad aparente tal como se usa en el presente documento se define como la densidad aparente obtenida según el Método A en la página 4 del documento de la OMS QAS/11.450 FINAL de marzo de 2012, con el título "S.3.6. BULK DENSITY AND TAPPED DENSITY OF POWDERS". Generalmente, es concebible que la dispersión sólida de la presente invención contenga al menos un compuesto inorgánico a base de silicio que tenga una densidad aparente en los intervalos preferentes definidos anteriormente y al menos un compuesto inorgánico a base de silicio que tenga una densidad aparente fuera de estos intervalos. Preferentemente, todos los compuestos inorgánicos a base de silicio comprendidos en la composición sólida de la presente invención tienen una densidad aparente en los intervalos preferentes definidos anteriormente.

Generalmente, la sílice y/o el silicato pueden estar presentes en forma cristalina o amorfa. Preferentemente, al menos 90 % en peso, más preferentemente al menos el 95 % en peso, más preferentemente al menos 99 % en peso del al menos un compuesto inorgánico a base de silicio están presentes en forma amorfa. Más preferentemente, al menos 99,5 % en peso, más preferentemente al menos 99,9 % en peso, más preferentemente al menos 99,99 % en peso del al menos un compuesto inorgánico a base de silicio están presentes en forma amorfa.

La relación en peso de elagolix sódico y el al menos un compuesto inorgánico a base de silicio está preferentemente en el intervalo de 1,0:0,1 a 1,0:1,5, más preferentemente de 1,0:0,2 a 1,0:1,2, por ejemplo, la relación en peso es 1,0:1,0. La relación en peso se calcula basándose en la cantidad total de elagolix sódico presente en dicha dispersión sólida y basándose en la cantidad total de al menos un compuesto inorgánico a base de silicio presente en dicha dispersión sólida, es decir, si dos o más compuestos inorgánicos a base de silicio están presentes en la dispersión sólida de la presente invención, el peso combinado de estos se toma para el cálculo de la relación de peso.

Alternativamente, la dispersión sólida de la presente invención comprende al menos 40 % en peso, preferentemente al menos 45 % en peso, más preferentemente al menos 50 % en peso, por ejemplo al menos 70 % en peso o al menos 80 % en peso y como máximo 95 % en peso, preferentemente como máximo 90 % en peso de elagolix sódico amorfo, basándose en el peso combinado del elagolix sódico amorfo y el al menos un compuesto inorgánico a base de silicio.

En una realización, la dispersión sólida que comprende elagolix sódico amorfo y al menos un compuesto inorgánico a base de silicio como se definió anteriormente se caracteriza por un difractograma de rayos X con el método de polvo que no comprende reflexión en el intervalo de 2 a 40° 2-Theta, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa$_{1,2}$ que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm.

Método de preparación de la dispersión sólida

La presente invención también se refiere a un método para preparar la dispersión sólida que comprende elagolix sódico amorfo y al menos un compuesto inorgánico a base de silicio como se describió anteriormente que comprende las etapas de:

(a) proporcionar una mezcla que comprende elagolix sódico, al menos un compuesto inorgánico a base de silicio y uno o más disolvente(s); y
(b) eliminar al menos una parte del uno o más disolvente(s) para proporcionar la dispersión sólida.

El elagolix sódico proporcionado en la etapa (a) puede prepararse según las enseñanzas del Ejemplo 5 de WO 2009/062087 A1 proporcionando material amorfo. El al menos un compuesto inorgánico a base de silicio es preferentemente un adsorbente inorgánico a base de silicio, seleccionado entre el grupo que consiste en sílice, silicatos, y una combinación de dos o más de los mismos como se describió anteriormente en detalle.

El uno o más disolvente(s), que puede emplearse en la etapa (a) es un disolvente o una mezcla de disolventes en

donde el elagolix sódico tiene una solubilidad adecuada y el al menos un compuesto inorgánico a base de silicio puede dispersarse adecuadamente. La expresión "solubilidad adecuada" significa una solubilidad a temperatura ambiente superior a aproximadamente 10 g/l. Los disolventes preferentes se seleccionan entre el grupo que consiste en agua, acetonitrilo, cetonas C_3-C_5, hidrocarburos halogenados C_1-C_2, Alcoholes C_3-C_4, éteres C_2-C_6, ésteres C_3-C_5, y una combinación de dos o más de los mismos. Más preferentemente, el disolvente comprende, y por ejemplo consiste en, diclorometano, cloroformo, etanol, metanol, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 2-propanol, 2-metil-2-propanol, acetato de etilo, acetona, acetonitrilo, agua o mezclas de dos o más de los mismos. Incluso más preferentemente, el disolvente comprende, y por ejemplo consiste en, diclorometano, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, acetona, acetonitrilo, agua o mezclas de dos o más de los mismos. Más preferentemente, el disolvente comprende diclorometano, acetona, acetonitrilo, agua o mezclas de dos o más de los mismos. Lo más preferentemente, el disolvente comprende, más preferentemente el disolvente es acetonitrilo, agua o una mezcla de acetonitrilo y agua.

El elagolix sódico y el al menos un compuesto inorgánico a base de silicio se disuelven o dispersan en uno o más disolvente(s), en donde los componentes pueden disolverse o dispersarse simultáneamente o posteriormente. Preferentemente, el elagolix sódico se disuelve primero en uno o más disolventes y el al menos un compuesto a base de silicio se dispersa posteriormente en la solución de elagolix sódico. Por tanto, se prefieren disolventes en donde el elagolix sódico se pueda disolver y el al menos un compuesto inorgánico a base de silicio se pueda dispersar.

Preferentemente, la solución de elagolix sódico se prepara a una temperatura en el intervalo de 10 a 30 °C, más preferentemente en el intervalo de 20 a 25 °C, preferentemente a presión ambiente. La solución de elagolix sódico obtenida se puede purificar opcionalmente antes de que se añada al menos un compuesto inorgánico a base de silicio. El término "purificado" en este contexto significa que las partículas no disueltas, como impurezas, pueden eliminarse mediante métodos adecuados conocidos por los expertos en la materia, tales como centrifugación, filtración, ultrafiltración o similares. Preferentemente, el al menos un compuesto inorgánico a base de silicio se dispersa en la solución de elagolix a una temperatura en el intervalo de 10 a 30 °C, más preferentemente en el intervalo de 20 a 25 °C, preferentemente a presión ambiente.

Preferentemente, la relación en peso de elagolix sódico y el al menos un compuesto inorgánico a base de silicio con respecto al uno o más solventes aplicados está en el intervalo de 0,01:1,00 a 0,40:1,00, más preferentemente en el intervalo de 0,01:1,00 a 0,20:1,00. Sin embargo, no existen limitaciones específicas con respecto a la relación en peso de elagolix sódico y el al menos un compuesto inorgánico a base de silicio en relación con el uno o más disolventes aplicados, siempre que la mezcla obtenida finalmente sea una mezcla, en donde el al menos un compuesto inorgánico a base de silicio se dispersa en una solución de elagolix sódico en uno o más disolventes aplicados, mezcla que puede someterse a la etapa posterior (b).

En la etapa (b) del método descrito anteriormente, al menos una parte, preferentemente esencialmente todas, del uno o más disolvente(s) se elimina. "Esencialmente todo" significa que al menos el 95 % en peso, más preferentemente al menos el 99 % en peso, más preferentemente al menos el 99,9 % en peso del uno o más disolvente(s) presentes en la mezcla según la etapa (a) se elimina en la etapa (b). Preferentemente, la dispersión sólida obtenida u obtenible con este método comprende así menos del 5 % en peso, más preferentemente menos del 1 % en peso, más preferentemente menos del 0,1 % en peso del uno o más disolvente(s), Basándose en el peso total de la dispersión sólida. Lo más preferentemente, todos del uno o más disolvente(s) presentes en la solución se eliminan para dar la dispersión sólida. La eliminación del uno o más disolvente(s) puede realizarse mediante cualquier método adecuado conocido por los expertos en la materia, tal como evaporación, secado por pulverización, liofilización, extrusión por fusión, secado en tambor, u otros métodos de eliminación de disolventes. Preferentemente, el uno o más disolventes se eliminan por liofilización, secado por pulverización o secado al vacío o evaporación. Lo más preferentemente, el uno o más disolventes se eliminan por liofilización o por secado por pulverización. El secado por pulverización es un método bien conocido por los expertos en la materia para preparar dispersiones sólidas. En dicho método de secado por pulverización, la solución se bombea mediante un atomizador a una cámara de secado, eliminando así el disolvente para formar la dispersión sólida. Un método de secado utiliza gases calientes, tales como aire, nitrógeno, aire enriquecido en nitrógeno o argón, para secar las partículas. La solución puede atomizarse por medios convencionales bien conocidos en la técnica, como una boquilla de sonicación de dos fluidos y una boquilla de no sonicación de dos fluidos. Si el disolvente se elimina por liofilización, la temperatura de la muestra durante la liofilización puede variar o mantenerse esencialmente constante y preferentemente está en el intervalo de 20 a 40 °C, más preferentemente en el intervalo de 25 a 40 °C.

En un aspecto adicional de la presente invención, la etapa (a) del método de preparación anterior puede comprender además las etapas iniciales de:

(a1) proporcionar una solución de elagolix en uno o más disolventes y añadir hidróxido sódico,
(a2) opcionalmente concentrar la solución obtenida en (a1).

El elagolix proporcionado en la etapa (a1) se puede preparar según las enseñanzas del Ejemplo 4 de WO 2009/062087 A1 produciendo material amorfo.

El uno o más disolvente(s) usados en la etapa (a1) pueden ser iguales o diferentes del uno o más disolvente(s) usados en la etapa (a) anterior. Preferentemente, el uno o más disolvente(s) usados en la etapa (a1) son los mismos que el uno o más disolvente(s) usados en la etapa (a). En la etapa (a2) la expresión "concentrar la solución" significa reducir el volumen de la solución.

La invención también se refiere a una dispersión sólida que comprende elagolix amorfo y al menos un compuesto inorgánico a base de silicio obtenible u obtenido con el método descrito anteriormente.

Composiciones farmacéuticas y uso

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de la dispersión sólida que comprende elagolix sódico amorfo y al menos un compuesto inorgánico a base de silicio como se definió anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la dispersión sólida que comprende elagolix sódico amorfo y al menos un compuesto inorgánico a base de silicio como se definió anteriormente, preferentemente en una cantidad predeterminada y/o eficaz y uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s).

En una realización preferente, la cantidad predeterminada y/o eficaz la dispersión sólida que comprende elagolix sódico amorfo y al menos un compuesto inorgánico a base de silicio se selecciona entre el grupo que consiste en 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg y 300 mg calculados como elagolix.

En una realización preferida adicional, el uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s) de la composición farmacéutica como se definió anteriormente es uno o más diluyente(s). Preferentemente, el uno o más diluyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en carbohidratos como azúcares, alcoholes de azúcar, almidones y celulosas. En otra realización, el azúcar se puede seleccionar entre el grupo que consiste en lactosa, por ejemplo, lactosa monohidratada, lactosa anhidra o lactosa secada por pulverización, sacarosa, dextrosa, fructosa, glucosa, maltosa y maltodextrina. En otra realización más, el alcohol de azúcar puede seleccionarse entre el grupo que consiste en manitol, sorbitol, xilitol e inositol. En una realización adicional, los almidones pueden seleccionarse entre almidón de maíz y almidón de patata, mientras que los almidones están preferentemente pregelatinizados o hidrolizados. En otra realización más, las celulosas pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en celulosa en polvo, celulosa microcristalina y celulosa silicificada. En otra realización preferente, el uno o más diluyentes también pueden seleccionarse entre materiales inorgánicos tales como, pero sin limitación, fosfato de calcio, carbonato de calcio, sulfato de calcio, lactato de calcio, cloruro de sodio, óxido de magnesio y carbonato de magnesio.

En otra realización preferente más, la composición farmacéutica de la presente invención es una forma de dosificación sólida oral tal como un comprimido o una cápsula y lo más preferentemente la composición farmacéutica es un comprimido.

La composición farmacéutica como se definió anteriormente puede prepararse mediante métodos estándar farmacéuticos, por ejemplo, mediante métodos de procesamiento en húmedo o en seco. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se prepara mediante métodos de procesamiento en húmedo, tales como, pero no limitados a, métodos de granulación en húmedo. Los métodos de granulación en húmedo adecuados comprenden granulación de alta cizalladura o granulación en lecho fluido. En otra realización, la composición farmacéutica se prepara mediante métodos de procesamiento en seco, tales como, pero no limitados a, métodos de compresión directa o granulación en seco. Un ejemplo de granulación en seco es la compactación con rodillos. La composición farmacéutica obtenida mediante métodos de procesamiento en seco o en húmedo se prensa preferentemente en comprimidos o se encapsula.

La presente invención también se refiere a la composición farmacéutica como se definió anteriormente para uso como medicamento.

Finalmente, la invención se refiere a la composición farmacéutica como se definió anteriormente para el tratamiento de endometriosis y fibromas uterinos.

Ventajas

A diferencia del elagolix sódico amorfo puro, que se licúa rápidamente después del contacto con la humedad, la dispersión sólida de la presente invención que comprende al menos un compuesto inorgánico a base de silicio no muestra delicuescencia, por ejemplo, cuando se somete a condiciones de estrés acelerado de 40 °C y 75 % de HR (véase también el Ejemplo 2 en el presente documento). Esto es ventajoso ya que no hay necesidad de medidas cautelares, que protege de la humedad la dispersión sólida de la presente invención durante la fabricación de productos farmacéuticos y tampoco hay necesidad de material de embalaje caro, que protege la dispersión sólida de

la presente invención o el producto farmacológico final que comprende el mismo de atmósferas húmedas durante el almacenamiento.

Inesperadamente, no es necesario usar un exceso del compuesto inorgánico a base de silicio en elagolix para la preparación de la dispersión sólida de la presente invención para evitar la delicuescencia de elagolix sódico. Esto es ventajoso en las dispersiones sólidas desveladas en WO 2009/062087 A1, en donde se empleó un exceso de 3 veces en términos de peso de polímeros en relación con el peso de elagolix sódico, aumentando significativamente el peso total de la dispersión sólida y, por tanto, también el volumen de una forma de dosificación sólida oral preparada a partir de la dispersión sólida, como un comprimido o una cápsula. Dichas formulaciones pueden influir negativamente en el cumplimiento de los pacientes, en particular para personas mayores que tienen problemas para tragar. Finalmente, la menor cantidad de compuestos inorgánicos a base de silicio utilizados para la producción de la dispersión sólida de la presente invención en comparación con la cantidad de polímeros utilizados para la producción de las dispersiones sólidas de WO 2009/062087 A1 también reduce la materia prima y los costes de producción.

Ejemplos

Para la generación de los datos de rayos X con el método de polvo desvelados en la presente invención se aplicaron los siguientes métodos y parámetros analíticos:

Difracción de rayos X con el método de polvo

La difracción de rayos X con el método de polvo se realizó con un difractómetro PANalytical X'Pert PRO equipado con un goniómetro acoplado theta/theta en geometría de transmisión, radiación Cu-Kalfa$_{1,2}$ (longitud de onda 0,15419 nm) con un espejo de enfoque y un detector PIXcel de estado sólido. Los difractogramas se registraron con un voltaje de tubo de 45 kV y una corriente de tubo de 40 mA, aplicando un tamaño de pasos de 0,013° 2-Theta con 40 segundos por paso (255 canales) en el intervalo angular de 2° a 40° 2-Theta en condiciones ambientales.

Ejemplo 1: Preparación de dispersiones sólidas amorfas que comprenden elagolix sódico y al menos un compuesto inorgánico a base de silicio en una relación en peso de 1:1

Ejemplo 1.1: Dispersión sólida amorfa de elagolix sódico con Syloid® 72FP

Syloid® 72FP (gel de sílice amorfo sintético micronizado neutro comercializado por Grace, 103 mg) se recogió en una mezcla de 2,0 ml de agua y 1,0 ml de acetonitrilo/agua (relación de volumen 1:1) para obtener una suspensión. Elagolix amorfo (100 mg, por ejemplo, preparado según el método desvelado en WO 2009/062087 A1, ejemplo 4B) se disolvió en 2,0 ml de acetonitrilo/agua (relación de volumen 1:1) e hidróxido sódico acuoso (50 % en peso, 1,0 equivalente molar, 8,3 microlitros) se añadió a la solución. La solución se agitó a temperatura ambiente y luego se dejó reposar sin agitar durante aproximadamente 10 minutos, seguido de filtración con la ayuda de un filtro de jeringa (tamaño de poro de 0,45 micrómetros). Posteriormente, la solución de elagolix sódico se añadió a la suspensión Syloid® 72FP y la mezcla obtenida así se agitó para obtener una suspensión homogénea. Finalmente, la suspensión se congeló en un baño de nitrógeno líquido y se liofilizó a temperatura ambiente y a una presión inferior a 200 Pa (2 mbares), produciendo una dispersión sólida amorfa de elagolix sódico con Syloid® 72FP como un sólido blanco. El PXRD correspondiente se representa en la Figura 1 en el presente documento.

Ejemplo 1.2: Dispersión sólida amorfa de elagolix sódico con Syloid® AL-1 FP

Syloid® AL-1 FP (sílice amorfa sintética comercializada por Grace, 103 mg) se recogió en una mezcla de 2,0 ml de agua y 1,0 ml de acetonitrilo/agua (relación de volumen 1:1) para obtener una suspensión. Elagolix amorfo (100 mg, por ejemplo, preparado según el método desvelado en WO 2009/062087 A1, ejemplo 4B) se disolvió en 2,0 ml de acetonitrilo/agua (relación de volumen 1:1) e hidróxido sódico acuoso (50 % en peso, 1,0 equivalente molar, 8,3 microlitros) se añadió a la solución. La solución se agitó a temperatura ambiente y luego se dejó reposar sin agitar durante aproximadamente 10 minutos, seguido de filtración con la ayuda de un filtro de jeringa (tamaño de poro de 0,45 micrómetros). Posteriormente, la solución de elagolix sódico se añadió a la suspensión Syloid® AL-1 FP y la mezcla obtenida así se agitó para obtener una suspensión homogénea. Finalmente, la suspensión se congeló en un baño de nitrógeno líquido y se liofilizó a temperatura ambiente y a una presión inferior a 200 Pa (2 mbares), produciendo una dispersión sólida amorfa de elagolix sódico con Syloid® AL-1 FP como un sólido blanco. El PXRD correspondiente se representa en la Figura 2 en el presente documento.

Ejemplo 1.3: Dispersión sólida amorfa de elagolix sódico con Neusilin® UFL2

Neusilin® UFL2 (aluminometasilicato de magnesio neutro comercializado por Fuji Chemical Industry Col., Ltd., 102 mg) se recogió en una mezcla de 2,0 ml de agua y 1,0 ml de acetonitrilo/agua (relación de volumen 1:1) para obtener una suspensión. Elagolix amorfo (100 mg, por ejemplo, preparado según el método desvelado en WO 2009/062087 A1, ejemplo 4B) se disolvió en 2,0 ml de acetonitrilo/agua (relación de volumen 1:1) e hidróxido sódico acuoso (50 % en peso, 1,0 equivalente molar, 8,3 microlitros) se añadió a la solución. La solución se agitó a temperatura ambiente y luego se dejó reposar sin agitar durante aproximadamente 10 minutos, seguido de filtración con la ayuda de un

filtro de jeringa (tamaño de poro de 0,45 micrómetros). Posteriormente, la solución de elagolix sódico se añadió a la suspensión de Neusilin® UFL2 y la mezcla obtenida así se agitó para obtener una suspensión homogénea. Finalmente, la suspensión se congeló en un baño de nitrógeno líquido y se liofilizó a temperatura ambiente y a una presión inferior a 200 Pa (2 mbares), produciendo una dispersión sólida amorfa de elagolix sódico con Neusilin® UFL2 como un sólido blanco. El PXRD correspondiente se representa en la Figura 3 en el presente documento.

Ejemplo 2: Ensayo de estrés acelerado a 40 °C/75 % de HR con dispersiones sólidas que comprenden elagolix sódico amorfo y al menos un compuesto inorgánico a base de silicio en una relación en peso de 1:1 frente a elagolix sódico puro

La estabilidad física contra la humedad y el estrés por temperatura se probó para diferentes dispersiones sólidas que comprenden elagolix amorfo sódico y al menos un compuesto inorgánico a base de silicio y para elagolix amorfo puro. Para este fin, las dispersiones sólidas se almacenaron abiertas en condiciones de estrés acelerado de 40 °C y 75 % de HR durante 1, 3 y 6 semanas respectivamente. La estabilidad física se investigó mediante difracción de rayos X con el método de polvo y la consistencia de las muestras se controló visualmente. Los resultados se resumen en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1: Resultado del ensayo de estrés comparativo para diferentes dispersiones sólidas que comprenden elagolix sódico amorfo y al menos un compuesto inorgánico a base de silicio y para elagolix sódico amorfo puro

Estabilizante a base de silicio	Muestra inicial	1 semana a 40 °C/75 % de HR	3 semanas a 40 °C/75 % de HR	6 semanas a 40 °C/75 % de HR
Syloid® 72FP	sólido amorfo	sólido amorfo	sólido amorfo	sólido amorfo
Syloid® AL-1 FP	sólido amorfo	sólido amorfo	sólido amorfo	sólido amorfo
Neusilin® UFL2	sólido amorfo	sólido amorfo	sólido amorfo	sólido amorfo
elagolix Na	sólido amorfo	delicuescencia	-	-

Como puede observarse en la Tabla 1, las dispersiones sólidas que comprenden al menos un compuesto inorgánico a base de silicio de la presente invención permanecieron sólidas durante todo el ensayo de estrés. Además, no sufrieron transformaciones de forma sólida, por ejemplo, no cristalizaron, que se confirma mediante los difractogramas de rayos X con el método de polvo sin cambios medidos antes y después del ensayo de estrés.

En marcado contraste, el elagolix sódico amorfo puro se licuó muy rápidamente, cuando se sometió a las condiciones de estrés descritas anteriormente. Por tanto, el ensayo de estrés para elagolix amorfo puro ya se interrumpió en el primer punto de verificación después de una semana.

REIVINDICACIONES

1. Una dispersión sólida que comprende elagolix sódico amorfo y al menos un compuesto inorgánico a base de silicio, en donde el compuesto inorgánico a base de silicio es un material que tiene un área superficial específica BET de al menos 1 m^2/g.

2. La dispersión sólida de la reivindicación 1, en donde el compuesto inorgánico a base de silicio se selecciona entre el grupo que consiste en sílice, silicatos y combinaciones de una o más sílices con uno o más silicato(s).

3. La dispersión sólida según la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto inorgánico a base de silicio tiene un pH en el intervalo de 5,0 a 9,0, preferentemente en el intervalo de 5,3 a 8,5, más preferentemente en el intervalo de 5,5 a 8,0.

4. La dispersión sólida según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la relación en peso de elagolix sódico y el al menos un compuesto inorgánico a base de silicio está en el intervalo de 1,0:0,1 a 1,0:1,5, preferentemente de 1,0:0,2 a 1,0:1,2.

5. La dispersión sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende al menos 40 % en peso y como máximo 95 % en peso de elagolix sódico amorfo, basándose en el peso combinado del elagolix sódico amorfo y el al menos un compuesto inorgánico a base de silicio.

6. La dispersión sólida según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por un difractograma de rayos X con el método de polvo que no comprende reflexión en el intervalo de 2 a 40° 2-Theta, cuando se mide a una temperatura en el intervalo de 20 a 30 °C con radiación Cu-Kalfa$_{1,2}$ que tiene una longitud de onda de 0,15419 nm.

7. Un método para la preparación de la dispersión sólida como se define en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende:

a) proporcionar una mezcla que comprende elagolix sódico, al menos un compuesto inorgánico a base de silicio y uno o más disolvente(s); y
b) eliminar al menos una parte del uno o más disolvente(s) para proporcionar la dispersión sólida.

8. El método según la reivindicación 7, en donde el uno o más disolvente(s) se selecciona(n) entre disolventes orgánicos y/o agua.

9. El método según la reivindicación 7 u 8, en donde esencialmente todo del uno o más disolvente(s) se elimina(n).

10. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde el uno o más disolvente(s) se eliminan por liofilización o por secado por pulverización.

11. Uso de la dispersión sólida como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de una composición farmacéutica.

12. Una composición farmacéutica que comprende la dispersión sólida como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y uno o más excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s).

13. La dispersión sólida como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o la composición farmacéutica de la reivindicación 12 para uso como medicamento.

14. La dispersión sólida como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o la composición farmacéutica de la reivindicación 12 para uso en el tratamiento de endometriosis y fibromas uterinos.

Figura 1

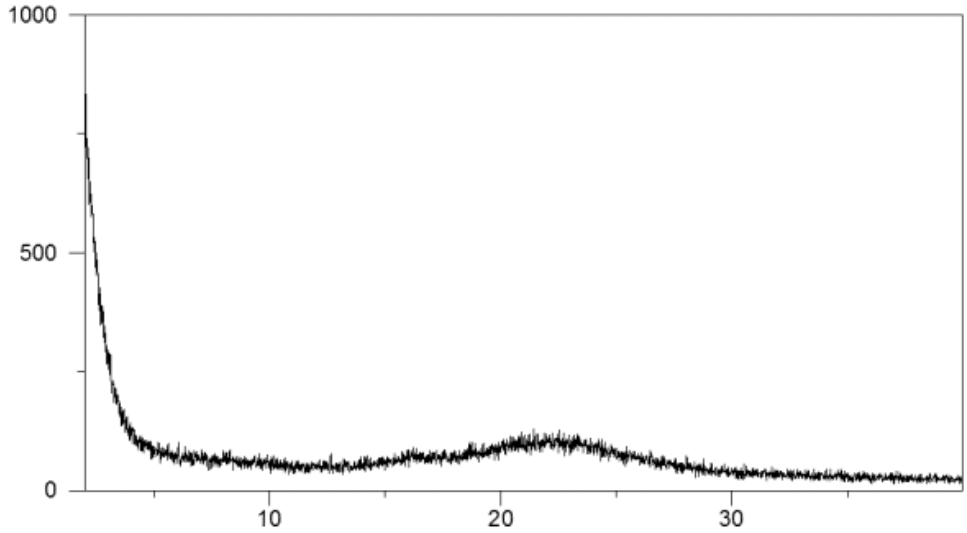


Figura 2

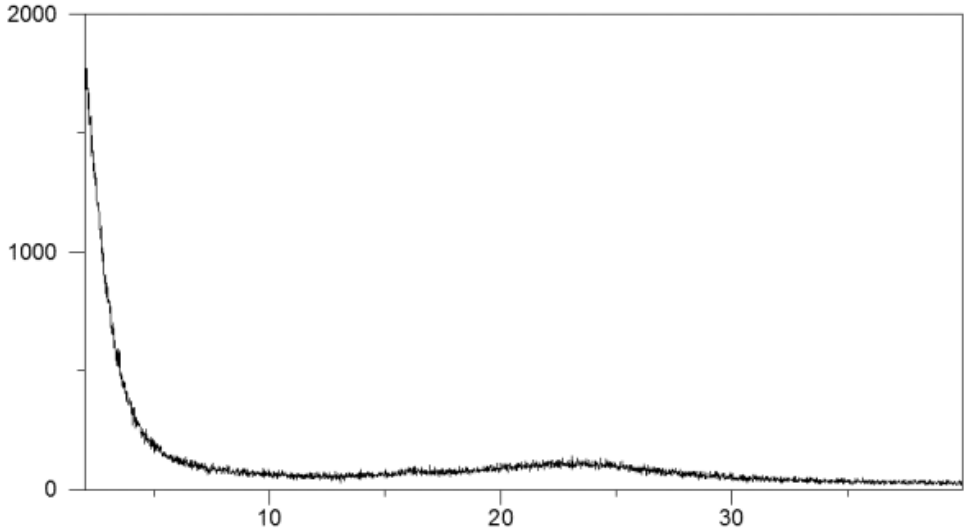
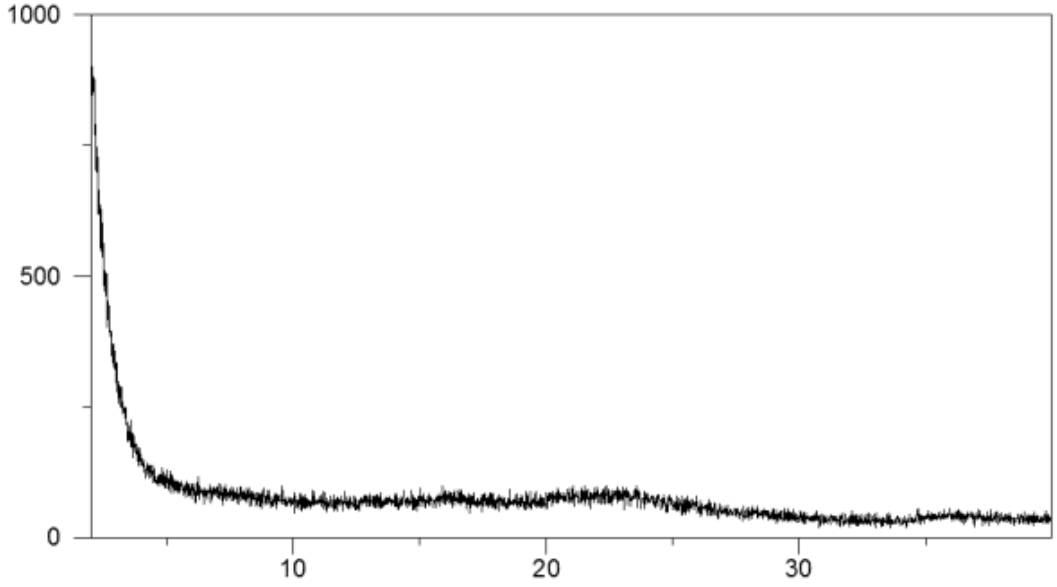



Figura 3