

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 975 417**

51 Int. Cl.:

A61K 31/195 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/18 (2007.01)
A61K 47/44 (2007.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.03.2018** **PCT/US2018/020797**
87 Fecha y número de publicación internacional: **07.09.2018** **WO18161054**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2018** **E 18712347 (6)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.02.2024** **EP 3589280**

54 Título: **Formulaciones con estabilidad mejorada**

30 Prioridad:

03.03.2017 US 201762466955 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.07.2024

73 Titular/es:

INSPIRNA, INC. (100.0%)
310 East 67th Street Suite 1-12
New York, NY 10065, US

72 Inventor/es:

MARTINEZ, EDUARDO;
RIX, PETER y
GRUFF, ERIC

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 975 417 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

Formulaciones con estabilidad mejorada

REFERENCIA CRUZADA A APLICACIONES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional N.º 62/466,955, presentada el 3 de marzo de 2017.

CAMPO TÉCNICO

[0002] Esta invención se refiere a formulaciones con estabilidad mejorada.

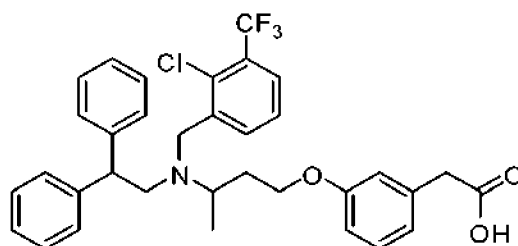
ANTECEDENTES

[0003] El receptor X hepático (LXR) es un factor de transcripción receptor nuclear. Se ha descubierto que los moduladores de LXR son útiles en el tratamiento de diversas enfermedades, incluidos los cánceres. Existe la necesidad de proporcionar formulaciones de dichos compuestos con una estabilidad mejorada.

[0003A] El documento AJWO 2015/106164 se refiere a compuestos de los que se dice que modulan la actividad de los receptores X hepáticos y su uso en el tratamiento del cáncer.

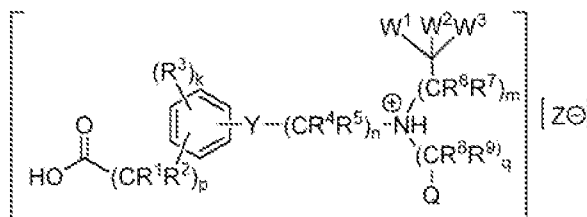
RESUMEN DE LA INVENCION

[0004] Un aspecto de esta invención se refiere a una formulación que comprende: un compuesto que tiene una estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo lipofílico, en el que el compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sea soluble, en el que el vehículo lipofílico comprende al menos un excipiente lipídico y al menos un surfactante

También se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de la fórmula I:



I,

donde

Z⁻ es un carboxilato de ácido graso;

Y se selecciona entre -O-, -S-, -N(R¹²)- y -C(R⁴)(R⁵)-;

W¹ se selecciona de C₁-C₆ alquilo, C₀-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, arilo y Het, donde dicho C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, Ar y Het están opcionalmente sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ alqueno, C₃-C₆ alquino, -C₀-C₆ alquilo-CO₂R¹², -C₀-C₆ alquilo-C(O)SR¹², -C₀-C₆ alquilo-CONR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquilo-COR¹⁵, -C₀-C₆ alquilo-NR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquilo-SR¹², -C₀-C₆ alquilo-OR¹², -C₀-C₆ alquilo-SOR¹⁵, -C₀-C₆ alquilo-SO₂NR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquilo-SO₂R¹², -C₀-C₆ alquilo-SOR¹⁵, -C₀-C₆ alquilo-OCOR¹⁵, -C₀-C₆ alquilo-OC(O)NR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquilo-OC(O)OR¹⁵, -C₀-C₆ alquilo-NR¹³C(O)OR¹⁵, -C₀-C₆ alquilo-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, y -C₀-C₆ alquilo-NR¹³COR¹⁵, donde dicho C₁-C₆ alquilo, está opcionalmente sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes halo;

5

15

20

25

30

35

40

45

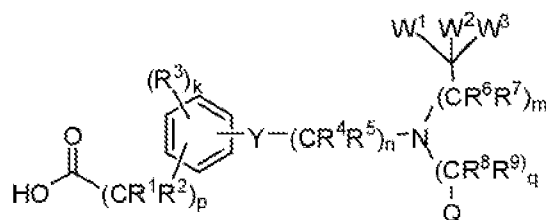
50

60

65

65

[0005] También se proporciona aquí una formulación que comprende un compuesto de fórmula II:



II,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

Y se selecciona entre -O-, -S-, -N(R¹²)- y -C(R⁴)(R⁵)-;

W¹ se selecciona de C₁-C₆ alquilo, C₀-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, arilo y Het, donde dicho C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, Ar y Het están opcionalmente sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ alquenoilo, C₃-C₆ alquinoilo, -C₀-C₆ alquilo-CO₂R¹², -C₀-C₆ alquilo-C(O)SR¹², -C₀-C₆ alquilo-CONR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquilo-COR¹⁵, -C₀-C₆ alquilo-NR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquilo-SR¹², -C₀-C₆ alquilo-OR¹², -C₀-C₆ alquilo-SO₃H, -C₀-C₆ alquilo-SO₂NR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquilo-SO₂R¹², -C₀-C₆ alquilo-SOR¹⁵, -C₀-C₆ alquilo-OCOR¹⁵, -C₀-C₆ alquilo-OC(O)NR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquilo-OC(O)OR¹⁵, -C₀-C₆ alquilo-NR¹³C(O)OR¹⁵, -C₀-C₆ alquilo-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, y -C₀-C₆ alquilo-NR¹³COR¹⁵, donde dicho C₁-C₆ alquilo, está opcionalmente sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes halo;

W² se selecciona entre H, halo, C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenoilo, C₂-C₆ alquinoilo, -C₀-C₆ alquilo-NR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquilo-SR¹², -C₀-C₆ alquilo-OR¹², -C₀-C₆ alquiloCO₂R¹², -C₀-C₆ alquilo-C(O)SR¹², -C₀-C₆ alquiloCONR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquilo-COR¹⁵, -C₀-C₆ alquiloOCOR¹⁵, -C₀-C₆ alquiloOCONR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquilo-NR¹³CONR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquilo-NR¹³COR¹⁵, -C₀-C₆ alquilo-Met, -C₀-C₆ alquilo-Ar, y -C₀-C₆ alquilo-C₃-C₇ cicloalquilo, en el que dicho C₁-C₆ alquilo está opcionalmente sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes halo, y en el que las moléculas C₃-C₇ cicloalquilo, Ar y Het de dicho -C₀-C₆ alquilo-Het, -C₀-C₆ alquilo-Ar y -C₀-C₆ alquilo-C₃-C₇ cicloalquilo están opcionalmente no sustituidos o sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, alquenoilo C₃-C₆, alquinoilo C₃-C₆, -C₀-C₆ alquilo~C₀₂R¹², -C₀-C₆ alquilo-C(O)SR¹², -C₀-C₆ alquilo-CONR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquilo-COR¹⁵, -C₀-C₆ alquilo-NR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquilo-SR¹², -C₀-C₆ alquilo-OR¹², -C₀-C₆ alquiloSO₃H, -C₀-C₆ alquilo-SO₂NR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquilo-SO₂R¹², -C₀-C₆ alquilo-SOR¹⁵, -C₀-C₆ alquilo-OCOR¹⁵, -C₀-C₆ alquilo-OC(O)NR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquilo-OC(O)OR¹⁵, -C₀-C₆ alquilo-NR¹³C(O)OR¹⁵, -C₀-C₆ alquilo-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, y -C₀-C₆ alquilo-NR¹³COR¹⁵, donde dicho alquilo C₁-C₆, está opcionalmente sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes halo;

W³ se selecciona del grupo que consiste en: H, halo, Cj-Cg alquilo, -C₀-C₆ alquilo-NR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquiloSR¹², -C₀-C₆ alquilo-OR¹², -C₀-C₆ alquiloCO₂R¹², -C₀-C₆ alquilo-C(O)SR¹², -C₀-C₆ alquilo-CONR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquilo-COR¹⁵, -C₀-C₆ alquilo-OCOR¹⁵, -C₀-C₆ alquiloOCONR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquilo-NR¹³CONR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquilo-NR¹³COR¹⁵, -C₀-C₆ alquilo-Het, -C₁-C₆ alquilo-Ar y -C₁-C₆ alquilo-C₃-C₇ cicloalquilo, donde dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes halo;

Q se selecciona entre cicloalquilo C₃-C₈, Ar, y Het; donde dicho cicloalquilo C₃-C₈, Ar y Het están opcionalmente sin sustituir o sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, alquenoilo C₃-C₆, alquinoilo C₃-C₆, -C₀-C₆ alquiloCO₂R¹², -C₀-C₆ alquilo-C(O)SR¹², -C₀-C₆ alquiloCONR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquilo-COR¹⁵, -C₀-C₆ alquiloNR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquiloSR¹², -C₀-C₆ alquiloOR¹², -C₀-C₆ alquiloSO₃H, -C₀-C₆ alquiloSO₂NR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquiloSO₂R¹², -C₀-C₆ alquiloSOR¹⁵, -C₀-C₆ alquiloOCOR¹⁵, -C₀-C₆ alquiloOC(O)NR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquiloOC(O)OR¹⁵, -C₀-C₆ alquiloNR¹³C(O)OR¹⁵, -C₀-C₆ alquiloNR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, y -C₀-C₆ alquiloNR¹³COR¹⁵, donde dicho C₁-C₆ alquilo está opcionalmente sin sustituir o sustituido por uno o más halo sustituyentes;

p es 0-8;

n es 2-8;

m es 0 o 1;

q es 0 o 1;

cada R¹ y R² se seleccionan independientemente entre H, halo, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ alquenoilo, C₃-C₆ alquinoilo, -C₀-C₆ alquilo-NR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquilo-OR¹², -C₀-C₆ alquilo-SR¹², -C₁-C₆ alquilo-Het, -C₁-C₆ alquilo-Ar, y -C₁-C₆ alquilo-C₃-C₇ cicloalquilo, o R¹ y R² junto con el carbono al que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-5 miembros, en el que dicho anillo heterocíclico contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en el que cualquiera de dichos C₁-C₆ alquilo está opcionalmente sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes halo; cada R³ es igual o diferente y se selecciona independientemente entre halo, ciano, nitro, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ alquenoilo, C₃-C₆ alquinoilo, -C₀-C₆ alquilo-Ar, -C₀-C₆ alquilo-Het, -C₀-C₆ alquilo-C₃-C₇ cicloalquilo, -C₀-C₆ alquilo-CO₂R¹², -C₀-C₆ alquilo-C(O)SR¹², -C₀-C₆ alquilo-CONR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquilo-COR¹⁵, -C₀-C₆ alquilo-NR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquilo-SR¹², -C₀-C₆ alquilo-OR¹², -C₀-C₆ alquilo-SO₃H, -C₀-C₆ alquilo-SO₂NR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquilo-SO₂R¹², -C₀-C₆ alquilo-SOR¹⁵, -C₀-C₆ alquilo-OCOR¹⁵, -C₀-C₆ alquilo-OC(O)NR¹³R¹⁴, -C₀-C₆ alquilo-OC(O)OR¹⁵, -C₀-C₆ alquilo-NR¹³C(O)OR¹⁵, -C₀-C₆ alquilo-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴, y -C₀-C₆ alquilo-NR¹³COR¹⁵, donde dicho alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes halo;

cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente entre H, halo, alquilo de C₁-C₆, alquilo de -C₀-C₆-Het, alquilo de -C₀-C₆-Ar y -C₀-C₆ alquilo-C₃-C₇ cicloalquilo; R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre H, halo, alquilo de C₁-C₆,

-C₀-C₆-alquilo-Het, -C₀-C₆-alquilo-Ar y -C₀-C₆-alquilo-C₃-C₇ cicloalquilo;

R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente entre H, halo, C₁-C₆ alquilo, -C₀-C₆ alquilo-Het, -C₀-C₆ alquilo-Ar y -C₀-C₆ alquilo-C₃-C₇ cicloalquilo;

5 R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente entre H, C₁-C₁₂ alquilo, C₃-C₁₂ alquenoilo, C₃-C₁₂ alquinoilo, -C₀-C₈ alquilo-Ar, -C₀-C₈ alquilo-Het, -C₀-C₈ alquilo-C₃-C₇ cicloalquilo, -C₀-C₈ alquilo-O-Ar, -C₀-C₈ alquilo-O-Het, -C₀-C₈ alquilo-O-C₃-C₇ cicloalquilo, -C₀-C₈ alquilo-S(O)_x-C₀-C₆ alquilo, -C₀-C₈ alquilo-S(O)_x-Ar, -C₀-C₈ alquilo-S(O)_x-Het, -C₀-C₈ alquilo-S(O)_x-C₃-C₇ cicloalquilo, -C₀-C₈ alquilo-NH-Ar, -C₀-C₈ alquilo-NH-Het, -C₀-C₈ alquilo-NH-C₃-C₇ cicloalquilo, -C₀-C₈ alquilo-N(C₁-C₄ alquilo)-Ar, -C₀-C₈ alquilo-N(C₁-C₄ alquilo)-Het, -C₀-C₈ alquilo-N(C₁-C₄ alquilo)-C₃-C₇ cicloalquilo, -C₀-C₈ alquilo-Ar, -C₀-C₆ alquilo-Het, y -C₀-C₈ alquilo-C₃-C₇ cicloalquilo, donde x es 0, 1 ó 2, o R¹⁰ y R¹¹ junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, donde dicho alquilo C₁-C₁₂, alquenoilo C₃-C₁₂ o alquinoilo C₃-C₁₂ está opcionalmente sustituido por uno o más de los sustituyentes seleccionados independientemente del grupo halo, -OH, -SH, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆ no sustituido), -N(alquilo C₁-C₆ no sustituido)(alquilo C₁-C₆ no sustituido), alquilo de C₁-C₆ no sustituido, -CO₂H, -CO₂(alquilo de C₁-C₆ no sustituido), -CONH₂, -CONH(alquilo de C₁-C₆ no sustituido), -CON(alquilo de C₁-C₆ no sustituido)(alquilo de C₁-C₆ no sustituido), -SO₃H, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo de C₁-C₆ no sustituido) y -SO₂N(alquilo de C₁-C₆ no sustituido)(alquilo de C₁-C₆ no sustituido);

15 R¹² se selecciona entre H, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ alquenoilo, C₃-C₆ alquinoilo, -C₀-C₆ alquilo-Ar, -C₀-C₆ alquilo-Het y -C₀-C₆ alquilo-C₃-C₇ cicloalquilo;

20 cada R¹³ y cada R¹⁴ se seleccionan independientemente entre H, C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ alquenoilo, C₃-C₆ alquinoilo, -C₀-C₆ alquilo-Ar, -C₀-C₆ alquilo-Het, y -C₀-C₆ alquilo-C₃-C₇ cicloalquilo, o R¹³ y R¹⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S; y

25 R¹⁵ se selecciona de C₁-C₆ alquilo, C₃-C₆ alquenoilo, C₃-C₆ alquinoilo, -C₀-C₆ alquilo-Ar, -C₀-C₆ alquilo-Het, y -C₀-C₆ alquilo-C₃-C₇ cicloalquilo y un vehículo lipofílico, que comprende al menos un excipiente lipofílico, en el que el compuesto de la fórmula II, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es soluble; en el que un pH de la formulación es de aproximadamente pH 4 a aproximadamente pH 8.

30 **[0011]** En un aspecto, la invención presenta una formulación que comprende: cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables anteriores; un agente tampón (p. ej., un ácido carboxílico soluble en lípidos tal como oleato de sodio); y un vehículo lipofílico, en el que el vehículo lipofílico comprende: un excipiente lipídico (p. ej., un excipiente lipídico que comprende un monoglicérido, un diglicérido y/o un triglicérido, como el linoleato de glicerol); y/o un surfactante (por ejemplo, un surfactante que comprende al menos un glicérido poliglicolizado, como el lauroil macrogol-32 glicérido).

35 **[0012]** En algunas realizaciones, la formulación incluye además un agente estabilizador, por ejemplo, un agente estabilizador que incluye EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), citrato de sodio, BHA (butilhidroxianisol), y/o BHT (butilhidroxitolueno).

40 **[0013]** En algunas realizaciones, la formulación es una suspensión semisólida. En algunas realizaciones, la formulación es autoemulsionable. En algunas realizaciones, la formulación es para administración oral.

45 **[0014]** En algunas realizaciones, la formulación, el contenido de excipiente lipídico del vehículo lipófilo es de alrededor del 40% en peso a alrededor del 80% en peso; el contenido de surfactante del vehículo lipófilo es de alrededor del 20% en peso a alrededor del 60% en peso; alrededor del 0,2% en peso a alrededor del 5% en peso de la formulación es sal de ácido carboxílico soluble en lípidos; y una cantidad de la sal farmacéuticamente aceptable es de alrededor del 2% en peso a alrededor del 10% en peso de la formulación. En algunas realizaciones, la formulación incluye además entre un 0,2% y un 2% en peso del agente estabilizador.

50 **[0015]** En algunas realizaciones, el pH de la formulación es de aproximadamente 4 y hasta aproximadamente 8, por ejemplo, de aproximadamente 5 y hasta aproximadamente 7.

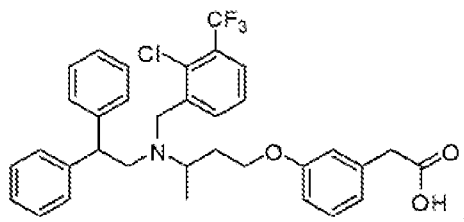
55 **[0016]** En algunas realizaciones, la formulación tiene una mayor biodisponibilidad tras la administración oral en comparación con una formulación que comprende una estructura de fórmula I en la que ZΘ es una sal inorgánica, por ejemplo, una sal de cloruro. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la formulación ha aumentado la biodisponibilidad tras la administración oral en comparación con una formulación que comprende una estructura de fórmula I en la que ZΘ es la sal de clorhidrato y la sal de clorhidrato se formula como se describe en Collins et al. J. Med. Chern., 2002, 45:1963-1966. En algunas realizaciones, la formulación tiene una mayor biodisponibilidad tras la administración oral en comparación con una formulación que comprende una estructura de fórmula I que no comprende el vehículo lipofílico.

60 **[0017]** En algunas realizaciones, una cantidad del producto farmacéuticamente aceptable en la formulación disminuye en menos de aproximadamente un 2% después del almacenamiento durante 1 semana, 3 semanas, 3 meses o 6 meses a una temperatura de 40 °C y una humedad relativa del 75%.

65 **[0018]** En un aspecto, la invención presenta una cápsula que incluye cualquiera de las formulaciones anteriores. En algunas realizaciones, la cápsula es una cápsula de gelatina, por ejemplo, una cápsula de gelatina dura o una cápsula de gelatina blanda, como una cápsula de HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) o una cápsula de gelatina no blanda.

[0019] En un aspecto, la invención presenta la formulación para su uso en un método de tratamiento del cáncer, por ejemplo, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de pulmón, glioblastoma, melanoma, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de células renales, cáncer colorrectal, linfoma, leucemia, mieloma múltiple, carcinoma hepatocelular, un tumor neuroendocrino de alto grado y/o un carcinoma de células pequeñas como un cáncer de pulmón. Este método incluye la administración de una cantidad eficaz de cualquiera de las anteriores sales, formulaciones o cápsulas farmacéuticamente aceptables a un sujeto que las necesite.

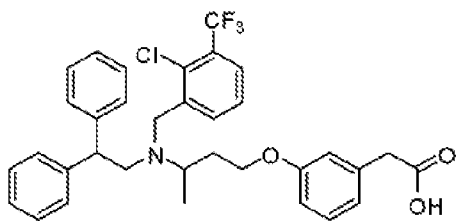
[0020] En un aspecto, la invención presenta un método de producción de una formulación. Este método incluye mezclar un vehículo lipofílico, que comprende al menos un excipiente lipídico y al menos un surfactante, y un compuesto que tiene una estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

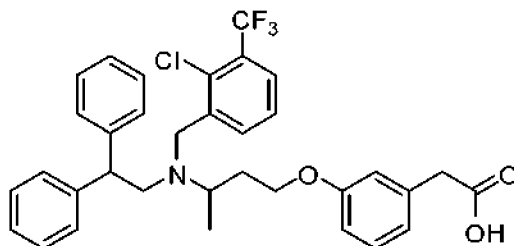
[0021] En algunas realizaciones, el método incluye disolver el compuesto de fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el vehículo lipofílico. En algunas realizaciones, el método incluye además la adición de una sal sódica de un ácido graso. En algunas realizaciones, la sal sódica de un ácido graso se añade al vehículo lipofílico antes de que el compuesto de fórmula II, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el cloruro sódico precipita al añadir la sal sódica de un ácido graso. En algunas realizaciones, el método incluye además la adición de un agente estabilizador.

[0022] El compuesto es:



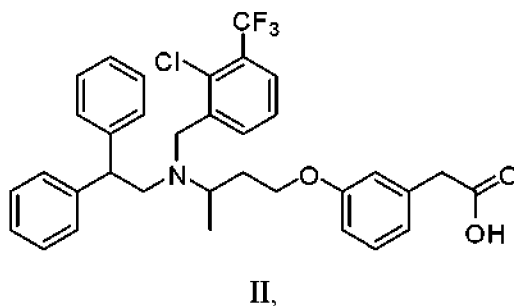
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0023] En algunas realizaciones, el compuesto es una sal clorhidrato de:



[0024] En algunas realizaciones, el vehículo lipofílico comprende al menos un éster de ácido graso de glicerol, por ejemplo, linoleato de glicerol. En algunas realizaciones, el vehículo lipofílico comprende al menos un glicérido poliglicolizado, por ejemplo, glicérido de lauroil macrogol-32. En algunas realizaciones, el agente estabilizador comprende EDTA y/o citrato sódico.

[0025] En un aspecto, la invención presenta una formulación que incluye:

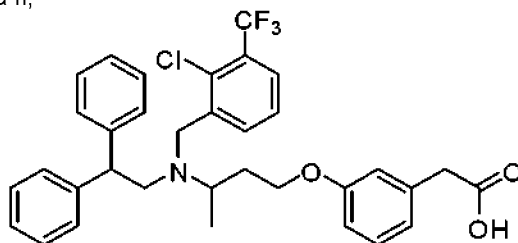


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
y

un vehículo lipofílico, que comprenda al menos un excipiente lipofílico, en el que el compuesto de la fórmula II, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sea soluble, siendo el pH de la formulación de aproximadamente pH 4 a aproximadamente pH 8.

[0026] En un aspecto, la invención presenta una formulación que comprende:

- Un compuesto de la fórmula II,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
y

un vehículo lipofílico, que comprenda al menos un excipiente lipofílico en el que el compuesto de fórmula II, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sea soluble, en la que una cantidad del compuesto de fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la formulación disminuye en menos de aproximadamente un 2% tras su almacenamiento durante 1 semana, 3 semanas, 3 meses o 6 meses a una temperatura de 40 °C y una humedad relativa del 75%.

[0028] El vehículo lipófilo comprende al menos un excipiente lipídico y al menos un surfactante. En algunas realizaciones, el contenido del vehículo lipofílico es al menos del 60% en peso, al menos del 70% en peso, o al menos del 80% en peso, del peso total del vehículo.

[0029] En algunas realizaciones, la formulación incluye además un agente tampón, por ejemplo, una base débil como una sal de ácido carboxílico soluble en lípidos. En algunas realizaciones, la sal de ácido carboxílico soluble en lípidos es al menos una seleccionada del grupo que consiste en una sal de sodio, potasio, magnesio y/o calcio de ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido esteárico, ácido miristoleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido araquidónico, ácido eicosenoico, ácido palmitoleico, ácido sapiénico, ácido oleico, ácido elaidico y/o ácido vaccénico. En algunas realizaciones, la formulación incluye oleato de sodio. En algunas realizaciones, el contenido de sal de ácido carboxílico soluble en lípidos (por ejemplo, oleato de sodio) es de aproximadamente 1,1 equivalentes molares a aproximadamente 3 equivalentes molares con respecto al compuesto de fórmula II o a la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0030] En algunas realizaciones, el pH de la formulación es de aproximadamente pH 5 a aproximadamente pH 7.

[0031] En algunas realizaciones, el contenido de excipiente lipídico del vehículo lipofílico es de aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 80% en peso. En algunas realizaciones, el excipiente lipídico comprende un monoglicérido, un diglicérido y/o un triglicérido (por ejemplo, al menos un linoleato de glicerol).

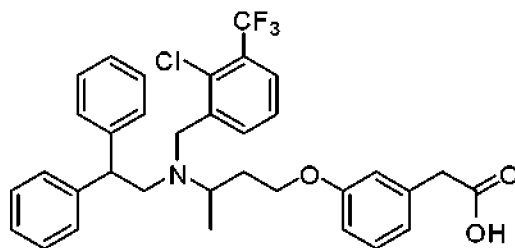
[0032] En algunas realizaciones, el contenido de surfactante del vehículo lipofílico es de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 60% en peso. En algunas realizaciones, el contenido de surfactante del vehículo lipofílico es de aproximadamente el 80% en peso a aproximadamente el 100% en peso. En algunas realizaciones, el surfactante incluye al menos un glicérido poliglicolizado, por ejemplo, lauroil macrogol-32 glicérido.

[0033] En algunas realizaciones, la formulación incluye además un agente estabilizador, por ejemplo, un antioxidante como al menos uno de citrato de sodio, BHT (butilhidroxitolueno) y BHA (butilhidroxianisol), o al menos uno de un compuesto TPGS (por ejemplo, D- α - tocoferil polietilenglicol 1000 succinato) y EDTA (ácido etilendiaminotetraacético).

[0034] En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula II es una sal de clorhidrato.

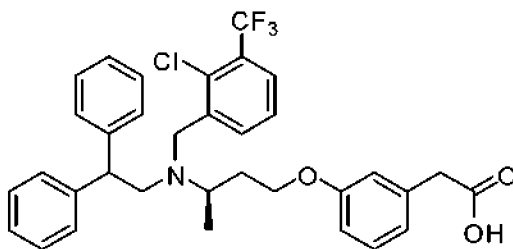
[0035] En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula II es una sal de carboxilato de ácido graso (por ejemplo, la sal de oleato).

[0036] El compuesto de fórmula II comprende el compuesto (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, la sal clorhidrato u oleato).

[0037] En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula II comprende el compuesto (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, la sal clorhidrato u oleato).

[0038] En algunas realizaciones, la formulación incluye aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg del Compuesto (II), o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0039] En algunas realizaciones, el contenido de excipiente lipídico del vehículo lipófilo es de aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 80% en peso; el contenido de surfactante del vehículo lipófilo es de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 60% en peso; y aproximadamente 2% en peso de la formulación a aproximadamente 10% en peso de la formulación es sal de ácido carboxílico soluble en lípidos. En algunas realizaciones, la formulación incluye aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg del Compuesto (II), o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la formulación incluye además entre un 0,1% en peso y un 1% en peso de EDTA; y/o entre un 0,1% en peso y un 1% en peso de citrato sódico.

[0040] En algunas realizaciones, el excipiente lipídico incluye al menos un éster de ácido graso de glicerol, por ejemplo, linoleato de glicerol. En algunas realizaciones, el surfactante comprende al menos un glicérido poliglicolizado, por ejemplo, lauroil macrogol-32 glicérido. En algunas realizaciones, la sal de ácido carboxílico soluble en lípidos es oleato de sodio.

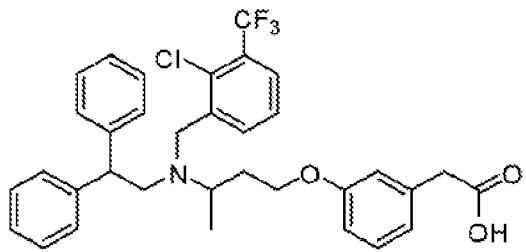
[0041] En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula II, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se disuelve en el vehículo lipofílico.

[0042] En algunas realizaciones, la formulación es autoemulsionable. En algunas realizaciones, la formulación es una suspensión semisólida.

[0043] En un aspecto, la invención presenta, una formulación producida por un método que comprende: mezclar un vehículo lipofílico, que comprende al menos un excipiente lipofílico, y un compuesto de fórmula II:

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el método comprende disolver el compuesto de fórmula II, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el vehículo lipofílico. En algunas realizaciones, el método incluye además la adición de una sal sódica de un ácido graso. En algunas realizaciones, la sal sódica del ácido graso se añade al vehículo lipofílico antes de que el 5 compuesto de fórmula II, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el cloruro sódico precipita al añadir la sal sódica del ácido graso. En algunas realizaciones, el método comprende además la adición de un agente estabilizador. El compuesto es:

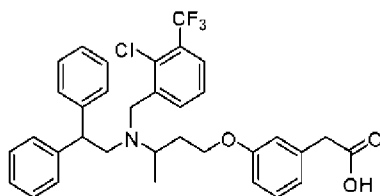


o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, la sal clorhidrato).

En algunas realizaciones, el vehículo lipofílico incluye al menos un éster de ácido graso de glicerol, por ejemplo, linoleato de glicerol. En algunas realizaciones, el vehículo lipofílico comprende al menos un glicérido poliglicolizado, por ejemplo, glicérido de lauroil macrogol-32. En algunas realizaciones, el agente estabilizador comprende EDTA y/o citrato sódico.

[0044] En un aspecto, la invención presenta una cápsula que contiene cualquiera de las formulaciones anteriores. En algunas realizaciones, la cápsula es una cápsula de gelatina (por ejemplo, una cápsula de gelatina dura o una cápsula de gelatina blanda), una cápsula de HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) o una cápsula de cubierta blanda no gelatinosa.

[0045] En un aspecto, la invención presenta cualquiera de las formulaciones o cápsulas anteriores para su uso en un método de tratamiento que incluye la administración de cualquiera de las formulaciones o cápsulas anteriores.



II,

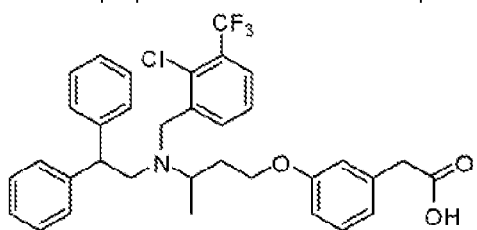
[0046] En un aspecto, la invención presenta cualquiera de las formulaciones o cápsulas anteriores para su uso en un método de tratamiento de un cáncer, por ejemplo, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de pulmón, glioblastoma, melanoma, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de células renales, cáncer colorrectal, linfoma, leucemia, mieloma múltiple, carcinoma hepatocelular, un tumor neuroendocrino de alto grado y/o un carcinoma de células pequeñas como un cáncer de pulmón. Este método incluye administrar a un sujeto que lo necesite cualquiera de las formulaciones o cápsulas anteriores, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto (II), o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, cualquiera de las sales, formulaciones o cápsulas farmacéuticamente aceptables anteriores tiene propiedades mejoradas en comparación con otras sales o formulaciones de compuestos de fórmula II. Por ejemplo, en algunas realizaciones, cualquiera de las sales, formulaciones o cápsulas farmacéuticamente aceptables anteriores tiene mayor estabilidad (p. ej., una reducción de la pérdida del compuesto de fórmula II por degradación en la formulación tras su almacenamiento durante unos 3 meses, 6 meses o 2 años a 40 °C y 75% de humedad relativa en comparación con formulaciones del compuesto sin un vehículo lipídico autoemulsionable o sin una forma de sal de ácido graso) y/o una mayor biodisponibilidad oral (por ejemplo, biodisponibilidad (por ejemplo, Fabso Frel) en comparación con formulaciones del compuesto sin un vehículo lipídico autoemulsionable o sin una forma de sal de ácido graso. En algunas realizaciones, cualquiera de las sales, formulaciones o cápsulas farmacéuticamente aceptables anteriores tiene una biodisponibilidad mejorada (por ejemplo, Fabs o Frei) en comparación con la sal de hidrocloreto de un compuesto de fórmula II formulado como se describe en Collins et al. "Identification of a nonsteroidal liver X receptor agonist through parallel array synthesis of tertiary amines" J. Med. Chem., 2002, 45:1963-1966. En algunas realizaciones, la formulación tiene una mayor biodisponibilidad tras la administración oral en comparación con una formulación que comprende una estructura de fórmula I que no comprende el vehículo lipofílico.

[0047] Otras características de la presente invención serán aún más evidentes a partir de la siguiente descripción y de las reivindicaciones adjuntas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0048] Ahora se ha descubierto que compuestos como los de fórmula II, que pueden ser moduladores de LXR, presentan desafíos particulares de formulación. Estos retos se refieren a la estabilidad de la formulación y la biodisponibilidad sistémica tras la administración, y la administración oral en particular. Por ejemplo, estos compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser considerablemente ácidos (por ejemplo, formando soluciones de aproximadamente pH 1). Esto puede dar lugar a reacciones de degradación entre el compuesto activo y el excipiente o excipientes y otros componentes de la formulación, lo que puede provocar inestabilidad, degradación y/o una menor biodisponibilidad sistémica y, como resultado, afectar negativamente a la eficacia. La presente invención proporciona formulaciones de compuestos de fórmula II (y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) con estabilidad mejorada que ayudan a mitigar estos problemas. En algunas realizaciones, las sales y formulaciones farmacéuticamente aceptables de la invención tienen propiedades mejoradas en comparación con otras sales o formulaciones de compuestos de fórmula II. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las sales o formulaciones farmacéuticamente aceptables de la invención tienen mayor estabilidad y/o mayor biodisponibilidad.

[0049] En un aspecto, la presente invención proporciona una formulación que comprende un compuesto de fórmula II:



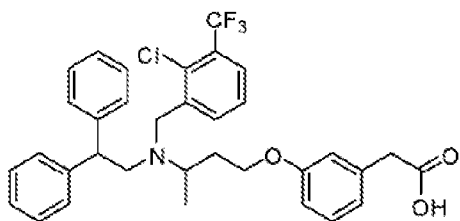
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0050] Los compuestos de fórmula II pueden sintetizarse por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en las patentes estadounidenses nº 7.365.085 y 7.560.586.

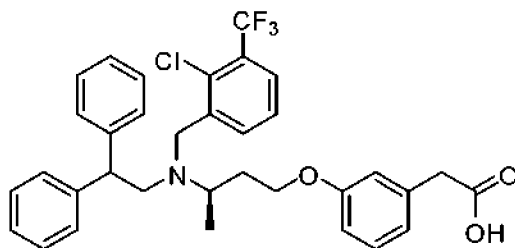
[0051] El compuesto de fórmula II puede estar en cualquier forma adecuada. Por ejemplo, puede ser cristalina, amorfa o una combinación de formas cristalinas y amorfas. Además, el compuesto de fórmula II puede estar en una forma de base libre o en una forma derivada, como en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. Un hidrato, solvato, y/o formas de co-cristal, así como otros derivados, también se abarcan en esta divulgación por referencia al compuesto de fórmula II (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), a menos que se especifique lo contrario. En una formulación puede estar presente más de un compuesto de fórmula II, o su sal farmacéuticamente aceptable.

[0052] El compuesto de fórmula II puede ser un solo enantiómero (es decir, el enantiómero *R* o el enantiómero *S*) o puede ser una mezcla de enantiómeros, por ejemplo, un racemato. Si están presentes varios diastereómeros, el compuesto de fórmula II puede ser un solo diastereómero o una mezcla de diastereómeros. A menos que se especifique lo contrario, una referencia al compuesto pretende abarcar cualquiera de estas formas.

[0053] El compuesto de fórmula II es el ácido 2-{3-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]{2,2-difeniletil)amino)butoxi]fenil}acético (Compuesto (I)) (Nº CAS 610318-54-2), cuya estructura es:



[0054] El compuesto (I) puede ser un solo enantiómero (es decir, el enantiómero *R* o el enantiómero *S*) o puede ser una mezcla de enantiómeros, por ejemplo, un racemato. Por ejemplo, el enantiómero *R* del compuesto (I) es 2-{3-[(3*R*)-3-[[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metil]{2,2-difeniletil)amino)butoxi]fenil}acético (Compuesto (II)) (Nº CAS 610318-03-1), cuya estructura es:

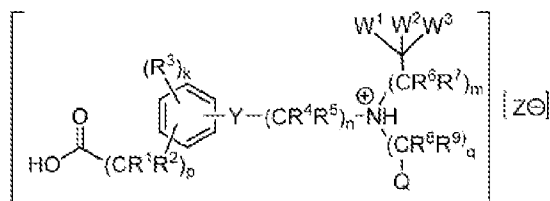


[0055] El compuesto (II), por ejemplo, puede estar en forma de base libre y/o en forma de sal; como una forma de sal de hidrocloreto (HCl) o una forma de sal de carboxilato de ácido graso. Por "carboxilato de ácido graso" se entiende la forma desprotonada de un ácido graso, es decir, un ácido carboxílico con una larga cadena alifática saturada o insaturada. Entre los ejemplos no limitantes de ácidos grasos se incluyen el ácido miristoleico, el ácido palmitoleico, el ácido sapienoico, el ácido oleico, el ácido elaídico, el ácido vaccénico, el ácido linoleico, el ácido linoelaídico, el ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido erúico, ácido docsaheptanoico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico, ácido lignocérico y ácido cerico.

[0056] Otros moduladores de LXR que pueden usarse con las composiciones, formulaciones y métodos aquí descritos se divulgan, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.º 7.247.748, 7.323.494, 7.365.085 y 7.560.586.

[0057] La formulación puede ser adecuada para la administración a través de al menos una de las vías conocidas en la técnica, por ejemplo, parenteral, tópica, sublingual u oral. Preferiblemente, la formulación es adecuada al menos para administración oral.

[0058] El término "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier aducto entre dos o más especies químicas capaces de experimentar transferencia de protones. Como tal, el término "sal farmacéuticamente aceptable" abarca aductos en los que se ha producido una transferencia completa de protones, aductos en los que se ha producido una transferencia parcial de protones (por ejemplo, en los que se forma una mezcla en equilibrio de especies cargadas y no cargadas), y/o aductos en los que no se ha producido transferencia de protones, pero las especies químicas están asociadas, por ejemplo, por enlace de hidrógeno. Se entiende que el término "sal farmacéuticamente aceptable" también abarca aductos en los que están presentes pares de iones cercanos. También se entenderá que el término "sal farmacéuticamente aceptable" abarca un continuo de aductos entre aquellos aductos en los que se ha producido la transferencia completa de protones para formar iones discretos y/o aductos en los que dos especies están asociadas, pero no se ha producido la transferencia de protones, o sólo se ha producido parcialmente. See, e.g., Aitipamula et al. Mol. Pharmaceutics, 2007, 4 (3), pp 323-338. Una determinada sal farmacéuticamente aceptable puede contener uno o varios aductos en este continuo. Por ejemplo, la representación de la sal farmacéuticamente aceptable de fórmula I, cuya estructura es:



abarca una o más especies en el continuo entre iones discretos y aductos en los que no se ha producido transferencia de protones desde el grupo Z.

[0059] La formulación incluye un vehículo capaz de transportar el compuesto de fórmula II (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

[0060] El vehículo es un vehículo lipofílico que incluye al menos un excipiente lipofílico, y el compuesto de fórmula II, o su sal farmacéuticamente aceptable, es soluble en el mismo. En particular, el vehículo lipofílico puede incluir al menos un excipiente lipídico en el que el compuesto de fórmula II sea soluble. El vehículo lipófilo comprende al menos un excipiente lipídico y al menos un surfactante.

[0061] El término "soluble", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una solubilidad de al menos aproximadamente 25 mg/mL, por ejemplo, 50 mg/mL, 72 mg/mL, 100 mg/mL, 150 mg/mL, 200 mg/mL en un medio

determinado, ya sea con o sin la presencia de otras sustancias como surfactantes o agentes solubilizantes. Preferiblemente, el compuesto de fórmula II (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) tiene una solubilidad de al menos 100 mg/mL en al menos un excipiente lipofílico.

5 **[0062]** El término "lipofílico", tal como se utiliza aquí, se refiere a sustancias que tienen tendencia a disolverse en sustancias como grasas, aceites y lípidos.

10 **[0063]** Preferiblemente, para lograr una mejor estabilidad, el pH de la formulación es de al menos aproximadamente 4. Por ejemplo, el pH puede ser de 4 a 8 aproximadamente, de 4 a 7 aproximadamente, de 4 a 6 aproximadamente, de 5 a 8 aproximadamente, de 5 a 7 aproximadamente, de 5 a 6 aproximadamente. Se ha comprobado que el logro de tales valores de pH puede conducir a una menor degradación del compuesto de fórmula II durante el almacenamiento de la formulación. Preferiblemente, el pH de la formulación es de aproximadamente 5 a aproximadamente 7. El término "pH" como utilizado aquí se refiere al pH aparente que es el pH medido utilizando papel de pH (por ejemplo, MColorpHast™ pH 0-6,0 o Indicador Universal 0-14) mediante el siguiente procedimiento: el papel de pH se humedece con agua, se aplica una gota (aproximadamente 20 µL) de la formulación al papel de pH y el cambio de color se compara con la carta de colores de pH del fabricante del papel de pH.

20 **[0064]** Preferiblemente, la formulación es tal que la cantidad del compuesto de fórmula II, o su sal farmacéuticamente aceptable, disminuye en menos de aproximadamente un 2% (por ejemplo, menos de aproximadamente un 1,5%, menos de aproximadamente un 1%, menos de aproximadamente un 0,5%) después del almacenamiento durante al menos 1 semana (por ejemplo, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 6 semanas, al menos 3 meses, o al menos 6 meses) a una temperatura de 40 °C (como se usa en esta divulgación, la variación de temperatura puede ser +/- 2 °C) y una humedad relativa del 75% (como se usa en esta divulgación, la variación de humedad relativa puede ser +/- 5%). Todas las condiciones de almacenamiento se refieren a presión atmosférica (1 atm o aproximadamente).

25 **[0065]** El vehículo lipófilo comprende al menos un excipiente lipídico y al menos un surfactante. El vehículo lipofílico puede representar al menos el 50%, al menos el 60%, al menos el 70% o al menos el 80% del peso total de la formulación.

30 **[0066]** El excipiente lipídico puede comprender un lípido o una mezcla de lípidos. Por ejemplo, el excipiente lipídico puede comprender un monoglicérido, un diglicérido y/o un triglicérido. Preferiblemente, los lípidos disuelven el compuesto de fórmula II, o su sal farmacéuticamente aceptable, y también pueden facilitar su absorción en el sistema linfático. Ejemplos no limitantes de lípidos adecuados que pueden ser útiles en las formulaciones de la invención incluyen ésteres de ácidos grasos de glicerol como linoleatos de glicerol, estearatos de glicerol, oleatos de glicerol, etilhexanoatos de glicerol, caprilatos de glicerol, behenatos de glicerol y lauratos de glicerol. Los ésteres de glicerol de ácidos grasos, tal como se conocen en la técnica, son ésteres de ácidos grasos y glicerol o poliglicerol y sus derivados. Los ésteres de glicerol de ácidos grasos incluyen el éster de ácido graso de glicerol, el éster de ácido graso de ácido acético de glicerol, el éster de ácido láctico de glicerol, el éster de ácido graso de ácido cítrico de glicerol, el éster de ácido graso de ácido succínico de glicerol, el éster de ácido graso de ácido diacetil tartárico de glicerol, el éster de ácido acético de glicerol, el éster de ácido graso de poliglicerol y el éster de ácido ricinoleico condensado de poliglicerol. Las fuentes comerciales de vehículos que contienen linoleatos de glicerol incluyen, entre otros, Maisine 35-1 de Gattefosse y Cithrol GMO HP de Croda. La longitud de la cadena lipídica y/o el grado de insaturación pueden desempeñar un papel a la hora de proporcionar formulaciones más favorables desde el punto de vista del sabor o el olor, o tener efectos toxicológicos. En una realización, el excipiente lipídico es aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 80% en peso del vehículo lipofílico, o 50% en peso a aproximadamente 80% en peso del vehículo lipofílico, o 60% en peso a aproximadamente 80% en peso del vehículo lipofílico, o 60% en peso a aproximadamente 70% en peso del vehículo lipofílico, o 50% en peso a aproximadamente 70% en peso del vehículo lipofílico. En una realización, la formulación comprende entre un 20% en peso y un 32% en peso de monolinoleato de glicerilo, entre un 25% en peso y un 34% en peso de dilinoleato de glicerilo y entre un 3% en peso y un 12% en peso de trilinoleato de glicerilo.

50 **[0067]** Los surfactantes adecuados incluyen surfactantes lipofílicos y/o no iónicos y mezclas de los mismos. Dichos surfactantes pueden tener un valor de equilibrio hidrofílico-lipofílico (HLB) de aproximadamente 14 o menos; o de aproximadamente 12 o menos; o de aproximadamente 10 o menos; o de aproximadamente 8 o menos. En algunas realizaciones, el surfactante es un glicérido poliglicolizado. Por "glicérido poliglicolizado" se entiende un monoéster de glicérido de polietilenglicol, un diéster de glicérido de polietilenglicol, un triéster de glicérido de polietilenglicol o una mezcla de los mismos que contenga una cantidad variable de polietilenglicol libre, como un producto de transesterificación polietilenglicol-aceite. El glicérido poliglicolizado puede incluir moléculas de polietilenglicol monodispersas (es decir, de un solo peso molecular) o polidispersas de un tamaño o rango de tamaños predeterminado (por ejemplo, PEG2 a PEG 40). Los glicéridos de polietilenglicol incluyen, por ejemplo: Caprato de glicerilo PEG, caprilato de glicerilo PEG, laurato de glicerilo PEG-20 (Tagat® L, Goldschmidt), laurato de glicerilo PEG-30 (Tagat® L2, Goldschmidt), laurato de glicerilo PEG-15 (serie Glycerox L, Croda), laurato de glicerilo PEG-40 (serie Glycerox L, Croda), estearato de glicerilo PEG-20 (Capmul® EMG, ABITEC) y Aldo® MS-20 KFG, Lonza), oleato de glicerilo PEG-20 (Tagat® O, Goldschmidt) y oleato de glicerilo PEG-30 (Tagat® O2, Goldschmidt). Los glicéridos PEG caprilocaprílicos incluyen, por ejemplo, el glicérido PEG-8 caprílico/cáprico (Labrasol®, Gattefosse), el glicérido PEG-4 caprílico/cáprico (Labrafac® Hydro, Gattefosse) y el glicérido PEG-6 caprílico/cáprico (SOFTIGEN®767, Huls). El oleoyl PEG glicérido incluye, por ejemplo OLEOY[PEG-6 glicérido, (Labrafil MI944 CS, Gattefosse). Los lauroil PEG glicéridos incluyen, por ejemplo, el lauroil PEG-32 glicérido (Gelucire® ELUCIRE 44/14, Gattefosse), los estearoil PEG glicéridos incluyen, por ejemplo, el estearoil PEG-32 glicérido

Gelucire 50/13, Gelucire 53/10, Gattefosse). Los aceites de ricino con PEG incluyen el aceite de ricino con PEG-3 (Nikkol CO-3, Nikko), aceite de ricino con PEG-5, 9 y 16 (serie ACCONON CA, ABITEC), aceite de ricino con PEG-20 (Emalex C-20, Nihon Emulsion), aceite de ricino con PEG-23 (Emulgante EL23), aceite de ricino con PEG-30 (Incrocas 30, Croda), aceite de ricino con PEG-35 (Tncrocas-35, Croda), aceite de ricino PEG-38 (Emulgante EL 65, Condea), aceite de ricino PEG-40 (Emalex C-40, Nihon Emulsion), aceite de ricino PEG-50 (Emalex C-50, Nihon Emulsion), aceite de ricino PEG-56 (Eumulgin® PRT 56, Pulcra SA), aceite de ricino PEG-60 (Nikkol CO-60TX, Nikko), aceite de ricino PEG-100, aceite de ricino PEG-200 (Eumulgin® PRT 200, Pulcra SA), aceite de ricino hidrogenado PEG-5 (Nikkol HCO "5, Nikko), aceite de ricino hidrogenado PEG-7 (Cremophor WO7, BASF), aceite de ricino hidrogenado PEG-10 (Nikkol HCO-10, Nikko), Aceite de ricino hidrogenado PEG-20 (Nikkol HCO-20, Nikko), Aceite de ricino hidrogenado PEG-25 (Simulsol® 1292, Seppic), Aceite de ricino hidrogenado PEG-30 (Nikkol HCO-30, Nikko), Aceite de ricino hidrogenado PEG-40 (Cremophor RH 40, BASF), Aceite de ricino hidrogenado PEG-45 (Cerex ELS 450, Auschem Spa), aceite de ricino hidrogenado PEG-50 (Emalex HC-50, Nihon Emulsion), aceite de ricino hidrogenado PEG-60 (Nikkol HCO-60, Nikko), aceite de ricino hidrogenado PEG-80 (Nikkol HCO-80, Nikko) y aceite de ricino hidrogenado PEG-100 (Nikkol HCO-100, Nikko). Otros productos de transesterificación de polietilenglicol-aceite son, por ejemplo, el estearoil PEG glicérido (Gelucire® 50/13, Gattefosse). Los glicéridos poliglicolizados útiles en las formulaciones de la invención pueden incluir monoésteres, diésteres y/o triésteres de glicérido de polietilenglicol de acético, propiónico, butírico, valérico, hexanoico, heptanoico, caprílico, nonanoico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico, heptadecanoico, esteárico, araquídico, behénico, lignocérico, ct-linolénico, estearidónico, eicosapentaenoico, docosahexaenoico, linoleico, -/linolénico, dihomo-y* linolénico, araquidónico, oleico, elaídico, eicosenoico, erúxico o nervónico, o sus mezclas. La fracción de poliglicol de un glicérido poliglicolizado puede ser polidispersa, es decir, puede tener diversos pesos moleculares. Entre los surfactantes adecuados se incluyen los macrogol-32 glicéridos de ácidos grasos, como los lauroil macrogol-32 glicéridos (lauroil polioxilglicéridos). Las fuentes comerciales de lauroil macrogol-32 glicéridos incluyen Gelucire 44/14 de Gattefosse. Los surfactantes adecuados incluyen macrogol-6 glicéridos de ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos de propilenglicol. El surfactante (o mezcla de surfactantes) puede ser capaz de promover la formación de una emulsión al entrar en contacto la formulación con fluidos gastrointestinales. En una realización, el surfactante es aproximadamente del 20% en peso al 60% en peso del vehículo lipofílico, u otros sistemas acuosos. En otras realizaciones, el surfactante puede ser aproximadamente del 80% en peso al 100% en peso del vehículo lipofílico. En algunas realizaciones, un surfactante puede desempeñar una doble función, disolviendo el compuesto de fórmula II o su sal farmacéuticamente aceptable y actuando como surfactante.

30

[0068] Las formulaciones también pueden comprender un agente capaz de elevar el pH de la formulación. Este agente puede ser una base débil y/o un agente tampón. Una base débil es una base que no se ioniza completamente en solución acuosa. En algunas realizaciones, la base débil puede actuar como agente tampón y formar un sistema tampón en la formulación. Se entenderá que cuando la base débil actúa como tampón en la formulación, está presente en la formulación como una mezcla en equilibrio de sus formas protonada y no protonada, es decir, como una mezcla del ácido débil y su base conjugada. Las formas protonada y no protonada del compuesto de fórmula II también pueden participar en el sistema tampón. Las bases débiles adecuadas incluyen sales de ácidos carboxílicos solubles en lípidos con un contraión adecuado como sodio, potasio, magnesio y/o calcio. Son adecuadas las sales solubles de ácidos carboxílicos cortos. Un ácido carboxílico corto puede tener entre 2 y 7 carbonos. Por ejemplo, sales de ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido pivalico, ácido benzoico y/o ácidos benzoicos sustituidos. También son adecuadas las sales de ácidos grasos de cadena corta, de cadena media, de cadena larga o de cadena muy larga. En algunas realizaciones, la base débil es la sal de un ácido tático de cadena larga. Como se sabe en la técnica, un ácido graso de cadena larga es un ácido graso que tiene entre 13 átomos de carbono y 21 átomos de carbono. Por ejemplo, son adecuadas las sales de ácidos grasos saturados como el ácido caprílico, el ácido cáprico, el ácido palmítico, el ácido láurico y/o el ácido esteárico. También son adecuadas las sales de ácidos grasos insaturados como el ácido miristoleico, el ácido linoleico, el ácido linolénico, el ácido araquidónico, el ácido eicosenoico, el ácido -palmitoleico, el ácido sapiénico, el ácido oleico, el ácido elaídico y/o el ácido vaccénico. Los ácidos grasos de cadena muy larga con 22 átomos de carbono o más también pueden ser adecuados. Preferentemente, la base débil comprende oleato sódico.

[0069] Sin querer ceñirse a una teoría particular, se cree que si el pH de la formulación es demasiado bajo (por ejemplo, debido a un compuesto ácido de fórmula II), pueden producirse reacciones del compuesto de fórmula II con grupos alcohólicos en los excipientes, como la esterificación de un grupo de ácido carboxílico con glicerol. Mediante la adición de una base débil, el pH de la formulación puede elevarse, por ejemplo, a aproximadamente pH 5 a aproximadamente pH 7, para minimizar tales reacciones de degradación.

55

[0070] El contenido de una base débil, como una sal de ácido carboxílico soluble en lípidos, puede ser de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% en peso de la formulación, o de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 5% en peso de la formulación, o de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 10% en peso de la formulación, o de aproximadamente 0,2% en peso a aproximadamente 5% en peso de la formulación, o de aproximadamente 0,2% en peso a alrededor del 10% en peso de la formulación. Por ejemplo, de aproximadamente el 5% en peso de la formulación a aproximadamente el 7% en peso de la formulación. Sin querer estar limitado por una teoría particular, se cree que la sal de una base débil, como la sal sódica de un ácido graso puede reaccionar con un compuesto de fórmula II (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para formar una sal de ácido graso del compuesto de fórmula II. Se cree que dichas sales de ácidos grasos mejoran la biodisponibilidad sistémica y la estabilidad de los compuestos de fórmula II.

60

65

[0071] En algunas realizaciones, por ejemplo, cuando la sal de ácido carboxílico soluble en lípidos es la sal de un ácido graso (como el oleato de sodio), la sal de ácido carboxílico soluble en lípidos puede actuar como surfactante y como tampón. Si el tampón no es la sal de un ácido graso, puede ser beneficioso incluir surfactantes adicionales en la formulación.

[0072] Si la forma del compuesto de fórmula II utilizada en la formulación es una sal (por ejemplo, una forma protonada como la sal de clorhidrato), pueden incluirse en la formulación al menos 1,1 equivalentes molares de sal de ácido carboxílico soluble en lípidos con respecto al compuesto de fórmula II. Por ejemplo, aproximadamente 1,1 equivalentes molares a aproximadamente 3 equivalentes molares, aproximadamente 1,1 equivalentes molares a aproximadamente 2 equivalentes molares, aproximadamente 1,1 equivalentes molares a aproximadamente 1,5 equivalentes molares, aproximadamente 1,5 equivalentes molares a aproximadamente 3 equivalentes molares, o aproximadamente 1,5 equivalentes molares a aproximadamente 2 equivalentes molares. Sin querer ceñirse a una teoría concreta, se piensa que el primer equivalente de sal de ácido carboxílico soluble en lípidos efectúa un intercambio iónico con el compuesto protonado de fórmula II (por ejemplo, el cloruro de la sal de clorhidrato intercambia con el carboxilato de la sal de ácido carboxílico soluble en lípidos, como el ion oleato en el oleato sódico) y la otra cantidad se equilibra con el grupo de ácido carboxílico del compuesto de fórmula II para formar un sistema tampón.

[0073] En otras realizaciones, cuando se incluyen en la formulación más de 1,1 equivalentes molares de sal de ácido carboxílico soluble en lípidos con respecto al compuesto de fórmula II, puede elevarse aún más beneficiosamente el pH de la formulación. Durante la fabricación, la sal de ácido carboxílico soluble en lípidos se añade preferiblemente a la formulación antes que el compuesto de fórmula II para minimizar la formación de ésteres de glicerol del compuesto de fórmula II que puede tener lugar a pH bajo. La formación de ésteres de glicerol también puede minimizarse reduciendo la temperatura de la mezcla, por ejemplo, a 40-45 °C.

[0074] También pueden estar presentes en la formulación uno o más agentes estabilizadores, como antioxidantes y agentes quelantes de metales. Entre los antioxidantes adecuados se encuentran el citrato sódico, el BHT y el BHA. Puede incluirse un antioxidante en la formulación con un contenido de al menos aproximadamente 50 ppm en peso de la formulación hasta aproximadamente el 2 % en peso de la formulación, o de aproximadamente 50 ppm en peso de la formulación hasta aproximadamente el 1 % en peso de la formulación, o de aproximadamente 100 ppm en peso de la formulación hasta aproximadamente el 2 % en peso de la formulación, o de aproximadamente 200 ppm en peso de la formulación hasta aproximadamente el 2 % en peso de la formulación, o de aproximadamente 0,1 % en peso de la formulación hasta aproximadamente el 1 % en peso de la formulación, o de aproximadamente 200 ppm en peso de la formulación hasta aproximadamente el 2 % en peso de la formulación, o de aproximadamente 0,1 % en peso de la formulación hasta aproximadamente el 1 % en peso de la formulación. 1% en peso de la formulación a alrededor del 2% en peso de la formulación, o alrededor del 0,1% en peso de la formulación a alrededor del 1% en peso de la formulación, o alrededor de 200 ppm en peso de la formulación a alrededor del 1% en peso de la formulación. Otros agentes estabilizadores son, por ejemplo, el citrato sódico, los compuestos TPGS y el EDTA. El EDTA puede utilizarse como su sal sódica. disodio-EDTA. Estos agentes estabilizadores pueden ayudar a reducir la degradación del compuesto de fórmula II durante el almacenamiento debido a procesos como la oxidación. También se cree que agentes quelantes como el EDTA ralentizan la degradación al quelar iones metálicos que pueden catalizar la oxidación del compuesto de fórmula II. Puede incluirse un compuesto TPGS entre un 5% y un 25% en peso de la formulación. Por "compuesto TPGS" se entiende un compuesto o mezcla de compuestos que contienen una o más fracciones de vitamina E (p. ej., un tocoferol, un tocomonoenol, un tocodienol o un tocotrienol) enlazadas a (p. ej., mediante un enlace éster, amida o tioéster) una o más fracciones de vitamina E (p. ej., un tocoferol, un tocodienol o un tocotrienol), tocoferol, tocomonoenol, tocodienol o tocotrienol) unidas (por ejemplo, mediante un enlace éster, amida o tioéster) a una o más moléculas de polietilenglicol (PEG) a través de un enlazador (por ejemplo, un ácido dicarboxílico o tricarboxílico). La fracción de vitamina E puede ser cualquier forma natural o sintética de vitamina E, incluidas las isoformas α -, β - y γ - y todos los estereoisómeros de tocoferol, tocomonoenol, tocodienol y tocotrienol.

Los enlazadores incluyen, por ejemplo, ácidos dicarboxílicos (por ejemplo, ácido succínico, ácido sebácico, ácido dodecanodioico, ácido subérico o ácido azelaico, ácido citracónico, ácido metilcitraconico, ácido itaconico, ácido maleico, ácido glutárico, ácido glutacónico, ácidos fumáricos y ácidos ftálicos). Ejemplos de diésteres de tocoferol polietilenglicol son TPGS, tocoferol sebacato polietileno glicol, tocoferol dodecanodioato polietilenglicol, tocoferol suberato polietilenglicol, tocoferol azelaato polietilenglicol, tocoferol citraconato polietilenglicol, tocoferol metilcitraconato polietilenglicol, tocoferol itaconato polietilenglicol, tocoferol maleato polietilenglicol, tocoferol glutarato polietilenglicol, tocoferol glutaconato polietilenglicol y tocoferol ftalato polietilenglicol. Cada una de las moléculas de PEG del compuesto TPGS puede ser cualquier polietilenglicol o cualquier derivado de PEG, y puede tener un peso molecular de 200-6000 kDa (por ejemplo, 400-4000 kDa, 500-2000 kDa, 750-1500 kDa, 800-1200 kDa, 900-1100 kDa, o alrededor de 1000 kDa). Las moieties de PEG pueden ser polidispersas; es decir, pueden tener diversos pesos moleculares. Los derivados de PEG incluyen, por ejemplo, PEG metilado, propilenglicol, PEG-NHS, PEG-aldehído, PEG-SH, PEG-NH₂, PEG-CO₂H, PEG-OMe y otros éteres, PEG ramificados y copolímeros de PEG (por ejemplo, PEG-b-PPG-b-PEG-1100, PEG-PPG-PEG-1900, PPG-PEG-MBE-1700 y PPG-PEG-PPG-2000). En la presente invención puede utilizarse cualquier fuente conocida de compuesto TPGS. Un compuesto TPGS ejemplar es el succinato de tocoferil PEG-1000 (TPGS-1000), que tiene una fracción PEG con un peso molecular de 1000 kDa. Un TPGS-1000 de calidad alimentaria está disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial Eastman Vitamin E TPGS® (Eastman Chemical Company, Kingsport, Tennessee). Este TPGS es una forma hidrosoluble de vitamina E de origen natural, que se prepara por esterificación del succinato de ácido D- α -tocoferil cristalino con polietilenglicol 1000 (PEG 1000), y contiene entre 260 y 300 mg/g de tocoferol total. Otro

compuesto TPGS ejemplar es la vitamina E natural soluble en agua (ZMC-USA, The Woodlands, Texas). Los métodos de preparación de TPGS se describen en las patentes estadounidenses n.º 2.680.749 y 3.102.078; y en la Pub. de patente n.º 2015/0297232, 2007/0184117 y 2007/0141203. Los compuestos de TPGS también incluyen análogos de TPGS que difieren en su composición química del TPGS por la sustitución, adición o eliminación de uno o más átomos, unidades de metileno (CH₂)_n o grupos funcionales. Los análogos de TPGS también incluyen derivados de cromanol (por ejemplo, succinato de 6-cromanol PEG-1000 y succinato de 6-cromanol PEG-400), derivados de esteroides (por ejemplo, succinato de colesterilo PEG-1000, ácido cólico PEG-1000, ácido dihidrocólico PEG-1000, ácido litocólico PEG-1000, ácido ursodesoxicólico PEG-1000, ácido quenodesoxicólico PEG-1000), y otros (por ejemplo, indometacina PEG-1000, ácido cromona-2-carboxílico PEG-1000, ácido cromona-2-carboxílico PEG-1100-OMe, ácido cromona-2-carboxílico PEG-1100-OMe, ácido cromona-2-carboxílico PEG-1100-OMe, ácido cromona-2-carboxílico PEG-1500, ácido cromona-2-carboxílico PEG-2000, naproxeno PEG-1000, probenecid PEG-1000, 7-carboximetoxi-4-metil-cumarina PEG-1000, ácido 5-(4-clorofenil)-2-furoico PEG-1000, probenecid tocoferil succinato PEG-1000, ácido litocólico PEG-1000, y ácido cromona-3-carboxílico PEG-1000, ácido 7-hidroxi-cumarinil-4-acético PEG-1000).

[0075] En una realización, el compuesto de fórmula II está presente en 10-200 mg por dosis unitaria, o 10-100 mg por dosis unitaria, o 10-40 mg por dosis unitaria.

[0076] En una realización de la formulación;

- (1) el contenido de excipiente lipídico del vehículo lipofílico es de alrededor del 40% en peso a alrededor del 80% (por ejemplo, alrededor del 40% a alrededor del 60%, alrededor del 50% a alrededor del 70%, alrededor del 60% a alrededor del 80%) en peso;
- (2) el contenido de surfactante del vehículo lipofílico es de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 60% (por ejemplo, de aproximadamente 20% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 30% a 50%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 60%) en peso; y la formulación comprende:
- (3) aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% (por ejemplo, aproximadamente 2% a 5%, aproximadamente 3% a 7%, aproximadamente 5% a aproximadamente 10%) en peso de sal de ácido carboxílico soluble en lípidos;
- (4) 10-200 mg (por ejemplo, unos 10-50 mg, unos 30-70 mg, unos 50-100 mg, unos 70-125 mg, unos 100-150 mg, unos 100-200 mg) del compuesto (II) (o una cantidad eficaz equivalente si se utiliza una sal del compuesto (II)).

[0077] En otra realización de la formulación:

- (1) el contenido de linoleatos de glicerilo del vehículo lipofílico es de aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 80% (por ejemplo, de aproximadamente 40% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 50% a 70%, de aproximadamente 60% a 80%) en peso;
- (2) el contenido de lauroil macrogol-32 glicéridos del vehículo lipofílico es de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 60% (por ejemplo, de aproximadamente 20% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 60%) en peso; y la formulación comprende:
- (3) aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% (por ejemplo, aproximadamente 2% a 5%, aproximadamente 3% a 7%, aproximadamente 5% a aproximadamente 10%) en peso de oleato de sodio;
- (4) 10-100 mg (por ejemplo, unos 10-50 mg, unos 30-70 mg, unos 50-100 mg, unos 70-125 mg, unos 100-150 mg) del compuesto (II) (o una cantidad eficaz equivalente si se utiliza una sal del compuesto (II)). La sal puede ser una sal HC1.

[0078] En otra realización de la formulación:

- (1) el contenido de linoleatos de glicerilo del vehículo lipofílico es de aproximadamente 40% en peso a aproximadamente 80% (por ejemplo, de aproximadamente 40% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 50% a 70%, de aproximadamente 60% a 80%) en peso;
- (2) el contenido de lauroil macrogol-32 glicéridos del vehículo lipofílico es de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 60% (por ejemplo, de aproximadamente 20% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 60%) en peso; y la formulación comprende:
- (3) aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% (por ejemplo, aproximadamente 2% a 5%, aproximadamente 3% a 7%, aproximadamente 5% a aproximadamente 10%) en peso de oleato de sodio;
- (4) 10-40 mg (por ejemplo, unos 10-20 mg, unos 15-25 mg, unos 20-30 mg, unos 25-35 mg, unos 30-40 mg) del compuesto (II) (o una cantidad eficaz equivalente si se utiliza una sal del compuesto (II)). La sal puede ser una sal HC1.

[0079] En otra realización, la formulación:

- (1) el contenido de linoleatos de glicerilo del vehículo lipofílico es de alrededor del 40% en peso a alrededor del 80% (por ejemplo, alrededor del 40% a alrededor del 60%, alrededor del 50% a alrededor del 70%, alrededor del 60% a alrededor del 80%) en peso;
- (2) el contenido de lauroil macrogol-32 glicéridos del vehículo lipofílico es de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 60% (por ejemplo, de aproximadamente 20% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 60%) en peso; y la formulación comprende:
- (3) aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 10% (por ejemplo, aproximadamente 2% a 5%, aproximadamente 3% a 7%, aproximadamente 5% a aproximadamente 10%) en peso de oleato de sodio;
- (4) 10-40 mg (por ejemplo, unos 10-20 mg, unos 15-25 mg, unos 20-30 mg, unos 25-35 mg, unos 30-40 mg) del compuesto (II) (o una cantidad eficaz equivalente si se utiliza una sal del compuesto (II)). La sal puede ser una sal HC1;
- (5) y la formulación comprende opcionalmente,
- (6) aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 1% (por ejemplo, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,7%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1%) en peso de EDTA; y/o
- (7) aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 1% (por ejemplo, aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5%, aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,7%, aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1%) en peso de citrato de sodio.

[0080] La formulación puede ser una suspensión semisólida en la que se disuelve el compuesto de fórmula II, o su sal farmacéuticamente aceptable. El término "semisólido" se refiere a un material con una viscosidad y una rigidez intermedias entre las de un sólido y un líquido (por ejemplo, pomadas, cremas, geles, jaleas o pastas). Se considera que, en algunas realizaciones, la formulación puede actuar como un sistema de administración de fármacos autoemulsionable (SEDDS), Sistema de administración de fármacos auto-microemulsionables (SMEDDS) y/o un sistema de administración de fármacos auto-nanoemulsionables (SNEDDS). El término "autoemulsionante" se refiere a una formulación que, cuando se diluye en agua u otro medio acuoso y se mezcla suavemente, produce una emulsión estable de aceite/agua. Cuando dicha emulsión se forma en el tracto gastrointestinal tras la administración oral de una formulación, puede potenciar la absorción del compuesto de fórmula II en el sistema linfático y mejorar así su biodisponibilidad sistémica.

[0081] La formulación puede cargarse en una cápsula para administración oral. Por "cápsula" se entiende una cápsula que incluye una membrana que forma un contenedor de dos partes, en forma de cápsula, capaz de transportar una carga útil sólida, semisólida o líquida de fármaco, aditivo(s) y, opcionalmente, excipientes. Las cápsulas adecuadas incluyen cápsulas de gelatina dura y blanda; cápsulas de HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa); y otras cápsulas de gelatina blanda sin gelatina. Un ejemplo de cápsula de gelatina blanda no gelatinosa adecuada es Optishell™, disponible en Catalent. Otros ejemplos adecuados se describen en las patentes estadounidenses n.º 6.582.727, 6.340.473, 6.884.060, 8.231.896 y 8.377.470.

[0082] La cápsula puede comprender de unos 10 mg a unos 200 mg, de unos 10 mg a unos 150 mg, de unos 10 mg a unos 100 mg, o de unos 10 mg a unos 40 mg del compuesto (II) (o una cantidad eficaz equivalente si se utiliza una sal del compuesto (II)).

[0083] Las formulaciones del Compuesto (II) (y las cápsulas que comprenden dichas formulaciones) aquí descritas pueden utilizarse en el tratamiento de una enfermedad mediante su administración a un paciente que padezca dicha enfermedad. Estas enfermedades incluyen cánceres como el cáncer de ovario, el cáncer de mama, el cáncer de pulmón, el glioblastoma, el melanoma, el cáncer de vejiga, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer de células renales, el cáncer colorrectal, el linfoma, la leucemia, el mieloma múltiple > el carcinoma hepatocelular, un tumor neuroendocrino de alto grado y/o un carcinoma de células pequeñas como el cáncer de pulmón. Las formulaciones de (y las cápsulas que comprenden dichas formulaciones) también pueden utilizarse en la preparación de una forma de dosificación para el tratamiento de enfermedades que incluyen cánceres como el cáncer de ovario, el cáncer de mama, el cáncer de pulmón, el glioblastoma, el melanoma, el cáncer de vejiga, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer de células renales, el cáncer colorrectal, el linfoma, la leucemia, el mieloma múltiple, el carcinoma hepatocelular, un tumor neuroendocrino de alto grado y/o un carcinoma de células pequeñas como el cáncer de pulmón.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Estudio de solubilidad del compuesto (II)

[0084] Se realizó un estudio de solubilidad del Compuesto (II) utilizando excipientes lipídicos y surfactantes. El Compuesto (II) HC1 y el Compuesto (II) base libre se pesaron en viales y se añadió la cantidad adecuada de excipiente para alcanzar la concentración deseada. En caso necesario, se utilizó el calentamiento y la sonicación para obtener soluciones claras. Los límites de solubilidad del Compuesto (II) base libre y del Compuesto (II) HC1 (forma amorfa) se indican en la Tabla 1.

Tabla 1.

Excipiente	Compuesto (II), (mg/mL)	Comentario	Compuesto (II) Sal JC1 (mg/mL)	Comentario
Labrafac Lipo WL 1349			Insoluble	<25 mg/mL
Labrafac PG	>200	RT	Insoluble	<25mg/mL
Peceol	>200	20 min H&S	150	5 min H&S
Maisine 35 1	>200	10 min H&S	150	5 min H&S
Labrasol	>200	borrar	150	5 min H&S
Capmul MCM			50	10 min H&S
Gelucire 44/14	>200	5 min H&S	100	10min H&S
Labrafil M 2130 OS	>200	5 min H&S	25	10min H&S
Labrafil M 1944 CS	>200	RT	25	10 min H&S
Labrafil M 2125 CS	>200	RT	25	10 min H&S
Gelucire 50/13	150	10 min H&S	50	10 min H&S
Capryol 90	>200	RT	150	5 min H&S
Capryol PGMC	>200	RT	150	5 min H&S
Lauroglicol 90	>200	RT	150	10 min H&S
Lauroglycol FCC	>200	RT	100	5 min H&S
Plurol Oleique CC 497	>200	20 min H&S	50	30 min H&S
Ethanol	>200	RT	200	RT
Propilenglicol	>200	5 min H&S	200	5 min H&S
PEG-200	>200	RT	200	5 min H&S
Transcutol	>200	RT	150	RT
PEG-300	>200	RT	200	5 min H&S
PEG-400	>200	5 min H&S	200	5 min H&S
Tween-20	>200	5 min H&S	200	20 min H&S
Tween-80	>200	5 min H&S	200	20 min H&S
Phosal 50-PG	>200	5 min H&S	200	20 min H&S
ITV Fosal 53	>200	5 min H&S	150	10 min H&S
VitE-TPGS	>200	20 min H&S	150	10 min H&S
Cremophor EL	>200	20 min H&S	150	10 min H&S
Cremophor RH-40	>200	20 min H&S	150	10 min H&S
RT = Vortex a temperatura ambiente; H&S: Calor y sonicación				

[0085] Se realizó otro estudio de solubilidad del compuesto (II) utilizando excipientes lipídicos y surfactantes. Maisine 35-1 (linoleatos de glicerol); Gelucire 44/14 (lauroil macrogol-32 glicéridos); Lauroglicol 90 (monolaurato de propilenglicol) para explorar la combinación óptima. Se probaron los siguientes rangos de cada sustancia: (1) 40-80% (p/p) Maisine 35-1; (2) 20-40% (p/p) Gelucire 44/14; y (3) 0-20% (p/p) Lauroglicol 90. RESUMEN El compuesto (II) base libre mostró una solubilidad elevada >250 mg/mL; el compuesto (II) sal HC1 mostró una buena solubilidad 150 - 200 mg/mL; Gelucire 44/14 redujo la solubilidad de la sal HC1; y Lauroglicol 90 no mostró efectos claros sobre la solubilidad.

Ejemplo 2 - Estudio de emulsificación del compuesto (II)

[0086] La concentración más alta alcanzable del Compuesto (II) en mezclas de Maisine 35-1, Gelucire 44/14 y Lauroglicol 90 se probó en estudios de emulsificación. Las mezclas se diluyeron con 1 NHC1 (como sustituto del líquido gástrico simulado) y se probaron las siguientes diluciones: 1/10, 1/30 y 1/100

[0087] En resumen, Gelucire 44/14 creó claramente emulsiones finas, que se hicieron más finas a medida que se aumentaba la concentración de este excipiente. El lauroglicol 90 no mostró efectos claros sobre la formación de emulsiones. Todos los niveles de dilución formaron buenas emulsiones. Sin embargo, las emulsiones formadas por diluciones 1/10 se separaron más rápidamente.

[0088] Basándose en los resultados de los estudios de solubilidad y emulsificación, se seleccionaron formulaciones del Compuesto (II) con Maisine 35-1 y Gelucire 44/14 para examinar sus propiedades de estabilidad.

Ejemplo 3 - Estudios de compatibilidad y estabilidad de las formulaciones del compuesto (II)

[0089] La compatibilidad del compuesto (II) con los excipientes utilizados se estableció mediante un estudio binario de estabilidad estresada (40 °C/75% RH) con los siguientes excipientes solubilizantes/emulsionantes: Maisine 35-1; Gelucire 44/14; oleato sódico; estearato sódico; TPGS de vitamina E; lisina; y EDTA sódico.

[0090] Los resultados indicaron que la estabilidad a corto plazo del Compuesto (II) en contacto con Maisine 35-1 y Gelucire 44/14 (70:30 p/p) era aceptable a temperatura ambiente (es decir, aproximadamente 20 °C) durante 8 días, y luego se producía aproximadamente un 9% de degradación a los 15 días. No se observó ninguna degradación significativa tras 15 días de almacenamiento a -20 °C.

[0091] Se añadió oleato de sodio (5% p/p) a la formulación de Maisine/Gelucire para mejorar la miscibilidad de los componentes de la formulación y amortiguar la naturaleza ácida de la solución, lo que mejoró la estabilidad. La cantidad de oleato sódico utilizada fue de 1,5 equivalentes en relación con el Compuesto (II) IIC1. Esto puede demostrar que 1,0 eq. de oleato sódico apaga el HC1, formando el Compuesto (II), ácido oleico y NaCl. El 0,5 eq. restante se equilibra con el ácido carboxílico del Compuesto (II) para formar un sistema tampón que inhibe la formación de productos de degradación del éster de glicerol del Compuesto (II).

Ejemplo 4 - Estabilidad de las formulaciones del compuesto (II) que contienen citrato sódico o EDTA (40 °C/75% RH)

[0092] Para reducir aún más el potencial de oxidación de la formulación, se evaluó la compatibilidad del butilhidroxianisól (BHA) y el citrato de sodio con el Compuesto (II), y su capacidad para reducir la degradación en la formulación. También se evaluó el EDTA disódico como agente estabilizador en la formulación Maisine 35-1/Gelucire 44/14 debido a la posibilidad de que los iones metálicos traza catalizaran la degradación oxidativa del Compuesto (II). También se probó una formulación que contenía Maisine 35-1/Gelucire (44/14)/Vitamina E TPGS/Oleato de sodio (75/10/10/5 p/p/p/p).

[0093] La estabilidad de las formulaciones del Compuesto (II) que contenían BHA, citrato de sodio o EDTA se comparó con las formulaciones de control que no contenían estos aditivos. Los resultados, resumidos en la Tabla 2, indican que tanto los antioxidantes como el EDTA mejoran la estabilidad de las formulaciones del Compuesto (II) tras cuatro días de almacenamiento a 40 °C/75% RH, siendo el citrato sódico (1 mg/g) superior al BHA (0,2 mg/g).

Tabla 2

Formulación	Tiempo		Día 4	
	Ensayo (%)	Ensayo (%)	Impureza 1 (%) (RT 8.32)	Impureza 2 (%) (RT 8.58)
Compuesto (II) (100 mg) + 1 g Maisine 35-1/Gelucire (44/14)/TPGS/Oleato de sodio (75/10/10/5) (A)	95.33	91.01	0.10	3
Compuesto (II) (100 mg) + 1 g Maisine 35-1/Gelucire (44/14)/oleato sódico (75/20/5) (B)	95.53	91.21	0.08	1.10
A + 0,2 mg BHA	95.33	92.45	0.06	0.78
B + 0,2 mg BHA	95.76	92.83	0.14	0.76
A + 1 mg EDTA	95.31	94.24	0.07	0.23
B + 1 mg EDTA	95.44	95.09	0.20	0.40
A + 1 mg de citrato de sodio	95.14	94.95	0.27	0.45
B + 1 mg de citrato de sodio	94.94	93.76	0.16	0.39

Ejemplo 5 - Estabilidad de las formulaciones del compuesto (II) que contienen citrato sódico y EDTA (40 °C/75% RH)

[0094] En este ejemplo, se comparó la estabilidad de las formulaciones del Compuesto (II) que contenían citrato de sodio y EDTA con formulaciones de control que no contenían estos aditivos. Los resultados, resumidos en la Tabla 3, indican que las formulaciones que contienen la combinación de oleato sódico, citrato sódico y EDTA son significativamente más estables tras tres días de almacenamiento a 40 °C/75% RH que las que no contienen estos excipientes. La estabilidad adicional que confiere el oleato sódico se debe probablemente a su capacidad amortiguadora (el pH de la solución aumenta de pH 1 a pH 5 por la adición de oleato sódico).

Tabla 3

Formulación	Tiempo	Día 3
	Ensayo (%)	Ensayo (%)
Compuesto (II) (100 mg) + 1 g Maisine 35-1/Gelucire (44/14)/TPGS/Oleato de sodio (75/10/10/5) (A)	97.73	85.73
Compuesto (II) (100 mg) + 1 g Maisine 35-1/Gelucire(44/14)/Oleato sódico (75/20/5) (B)	97.70	95.20
A + 1 mg de EDTA + 1 mg de citrato de sodio	98.23	90.88
B + 1 mg EDTA + 1 mg citrato sódico	98.08	97.79
A + 1 mg de EDTA + 2 mg de citrato de sodio	98.18	92.82
B + 1 mg EDTA + 2 mg sodio: citrato	97.91	97.59

Ejemplo 6 - Estabilidad de las formulaciones encapsuladas del compuesto (II)

[0095] En este ejemplo, se realizó un estudio de estabilidad de seis semanas en formulaciones que contenían Compuesto (II), Maisine 35-1, oleato de sodio, EDTA, citrato de sodio y Gelucire 44/14 y/o TPGS de vitamina E (ver Tablas 4 y 5). Además de probar las mezclas (sólo ensayo), se rellenaron manualmente cápsulas de gelatina y de 11PMC con cada mezcla para evaluar la compatibilidad y estabilidad tras 6 semanas de almacenamiento a 25 °C/60% RH y 40 °C/75% RH.

[0096] Los resultados, resumidos en las Tablas 4 y 5, indican que cada mezcla permaneció esencialmente sin cambios después de 6 semanas a 25 °C/60% RH y 40 °C/75% RH. Las muestras almacenadas a 40 °C en cápsulas de gelatina no mostraron ninguna tendencia significativa en la degradación después de 6 semanas, pero las Formulaciones B y C almacenadas en cápsulas HPMC exhibieron una disminución del 1-2% en el valor del ensayo en las condiciones de almacenamiento a mayor temperatura.

Tabla 4 Formulaciones de ensayo

Componente	Vendedor	Lote/Catálogo	Formulación 1 (A)		Formulación 2 (B)		Formulación 3 (C):	
Compuesto (II) HC1	Patrocinador	ELS-70-106-70	7.90%	4.345 g	7.90%	4.345 g	7.90%	4.345 g
Maisine™ 35- 1	Gattefosse	N/A	62.20%	34.21 g	62.20%	34.21 g	62.20%	34.21 g
Gelucire 44/14	Gattefosse	N/A	24.20%	13.31 g	12.10%	6.655 g	0%	0 g
Vit-E-TPGS	Isochem	318300	0%	(g)	12.10%	6.655 g	24.20%	13.31 g
Oleato de sodio	Pfaltz & Bauer	S06450	5.50%	(g)	5.50%	3.025 g	5.50%	3.025 g
Disodio EDTA	Fisher	S311-100	0.10%	(g)	0.10%	0.055 g	0.10%	0.055 g
Citrato de sodio	Fisher	S279-500	0.10%	0.055 g	0.10%	0.055 g	0.10%	0.055 g
Total			100%	55 g	100%	55 g	100%	55 g

Tabla 5 Resultados de estabilidad

Formulación	Ensayo (%) Inicial	Ensayo (%) 25 °C/60% RH			Ensayo (%) 40 °C/75% RH		
		Semana 1	Semana 3	Semana 6	Semana 1	Semana 3	Semana 6
A (sólo mezcla)	97.4	97.0	---	---	98.0	97.7	97.5
A (cápsulas de gelatina)	98.0	97.7	96.7	98.7	97.8	97.9	98.4
A (cápsulas de HPMC)	97.0	97.2	97.8	98.1	97.6	97.4	97.1
B (sólo mezcla)	97.3	96.8	---	---	97.7	97.5	96.4
B (cápsulas de gelatina)	97.5	97.1	97.7	98.6	97.8	97.8	98.0
B (cápsulas HPMC)	97.7	97.2	97.5	98.0	97.4	96.8	95.5
C (sólo mezcla)	97.5	97.7	---	---	97.2	97.4	96.6
C (cápsulas de gelatina)	97.7	97.2	97.3	3	97.4	97.5	97.2
C (cápsulas de HPMC)	97.4	97.3	97.2	97.3	96.7	96.4	95.6

Ejemplo 7 - Formulaciones farmacéuticas ejemplares del compuesto (II)

Tabla 6

Componentes	Cantidad por cápsula de 10 mg (mg)	Peso (%)	Cantidad por cápsula de 40 mg (trapo)	Peso (%)	Cantidad por cápsula de 80 mg (mg)	Peso (%)
Compuesto (II) HC1	10.99	7.90 ¹	3	7.90 ¹	87.90	15.8
Maisine TM 35-1 (linoleatos de glicerilo)	86.52	62.20	346.21	62.20	292.5	52.5
Gelucire® 44/14 (lauroil macrogol-32 glicéridos)	33.66	24.20	134.70	24.20	113.8	20.4
Oleato de sodio	7.65	5.50	30.61	5.50	61.7	11.1
EDTA disódico Dihidrato	0.14	0.10	0.56	0.10	0.56	0.1
Citrato de sodio Dihidrato	0.14	0.10	0.56	0.10	0.56	0.1
Total (mezcla)	139.10	100	556.60	100	557	100
Talla 0 Cápsula Blanca	---	---	96.0	---	96.0	---
Talla 4 Cápsula Blanca	48.0	---	---	---	---	---
Total (cápsula del medicamento)	177.10	---	652.60	---	653	---
"Tal cual", la fórmula de composición se basa en la obtención de un 7,2 % en peso de contenido de base libre con una proporción de 72:28 de Maisine a Gelucire.						

Ejemplo 8 - Fabricación de cápsulas que contienen la formulación del compuesto (II)

[0097] Este ejemplo describe un proceso de fabricación ejemplar para cápsulas que contienen una formulación del compuesto (II) que comprende clorhidrato de compuesto (II), Maisine 35-1, Gelucire 44/14, oleato sódico y EDTA.

[0098] El proceso de fabricación comienza con la fusión de la Maisine 35-1. A continuación, la Maisine 35-1 líquida se añade a una caldera de mezcla calentada a 40-45 °C. Se añade el oleato sódico, previamente tamizado, y se agita la mezcla a 40-45 °C durante un mínimo de 30 minutos. Se añaden lentamente EDTA disódico y citrato sódico, y la mezcla se agita a 40-45 °C durante un mínimo de 30 minutos. A continuación, se añade el Compuesto (11) HC1, y la suspensión se agita a 40-45 °C durante un mínimo de 4 horas. Gelucire 44/14, que también se había fundido previamente, se añade a la mezcla con agitación. La mezcla resultante se agita durante al menos 20 minutos a 40-45 °C. La formulación permanece ligeramente turbia (se supone que es cloruro sódico finamente disperso).

[0099] La mezcla caliente a granel se transfiere a la tolva de encapsulación con filtración en línea. Las cápsulas de gelatina dura blanca estándar se llenan con la mezcla líquida a 40-45 °C. A continuación, las cápsulas se enfajan con una solución de gelatina/polisorbato 80, se enfrían a temperatura ambiente y se secan durante al menos 12 horas. Las cápsulas a granel se envasan en botellas de HDPE.

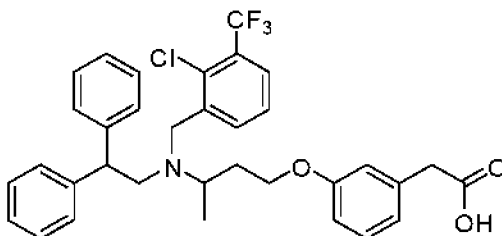
[0100] Aunque la invención se ha descrito con referencia a realizaciones ejemplares, debe entenderse que la invención no está limitada a las mismas.

[0101] Los términos y expresiones que se han empleado en la especificación precedente se utilizan en la misma como términos de descripción y no de limitación, y no hay intención, en el uso de dichos términos y expresiones, de excluir equivalentes de las características mostradas y descritas o partes de las mismas, reconociéndose que el alcance de la invención se define y limita únicamente por las reivindicaciones que siguen.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación que comprende:

un compuesto que tenga una estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
un vehículo lipofílico, en el que el compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sea soluble, en el que el vehículo lipófilo comprende al menos un excipiente lipídico y al menos un surfactante.

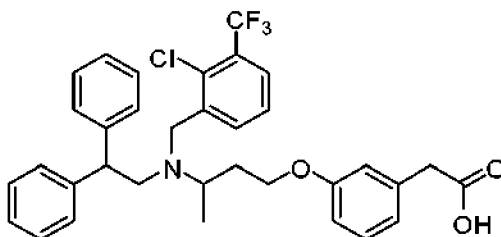
2. La formulación de la reivindicación 1, en la que el excipiente lipídico comprende un monoglicérido, un diglicérido y/o un triglicérido, preferentemente al menos un linoleato de glicerol.
3. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el surfactante comprende al menos un lauroil macrogol-32 glicérido.
4. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el compuesto es una sal de clorhidrato, una sal de carboxilato de ácido graso o una sal de oleato.
5. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores comprende además un agente tampón, preferentemente una base débil como una sal de ácido carboxílico liposoluble o parcialmente soluble.
6. La formulación de la reivindicación 5, en la que la sal de ácido carboxílico soluble en lípidos es al menos una seleccionada del grupo que consiste en una sal de sodio, potasio, magnesio y/o calcio de ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido esteárico, ácido miristoleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido araquidónico, ácido eicosenoico, ácido palmitoleico, ácido sapiénico, ácido oleico, ácido elaídico y/o ácido vaccénico.
7. La formulación de la reivindicación 5 o de la reivindicación 6, en la que la base débil comprende oleato de sodio.
8. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que un pH de la formulación es de aproximadamente pH 4 a aproximadamente pH 8, preferentemente de aproximadamente pH 5 a aproximadamente pH 7.
9. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores comprende además un agente estabilizador.
10. La formulación de la reivindicación 9, en la que el agente estabilizador es un antioxidante, preferentemente citrato sódico, BHT (butilhidroxitolueno) y/o BHA (butilhidroxianisol); o bien en el que el agente estabilizador es al menos uno de los siguientes: vitamina E-TPGS (succinato de D- α -tocoferil polietilenglicol 1000) y EDTA (ácido etilendiaminotetraacético).
11. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que una cantidad del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la formulación disminuye en menos de aproximadamente un 2% después del almacenamiento durante 1 semana, 3 semanas, 3 meses o 6 meses a una temperatura de 40 °C y una humedad relativa del 75%.
12. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la formulación es una suspensión semisólida.
13. La formulación de la reivindicación 12, en la que la formulación es autoemulsionante.
14. La formulación de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la formulación es adecuada para administración oral.

15. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para su uso en el tratamiento del cáncer, preferentemente cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de pulmón, glioblastoma, melanoma, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de células renales, cáncer colorrectal, linfoma, leucemia, cáncer múltiple de mieloma, carcinoma hepatocelular, un tumor neuroendocrino de alto grado y/o un carcinoma de células pequeñas como un cáncer de pulmón.

16. Una cápsula que incluye la formulación de cualquiera de las reivindicaciones 1-14.

17. Un proceso de producción de una formulación que comprende:

mezclar un vehículo lipofílico, que comprenda al menos un excipiente lipídico y al menos un tensioactivo, y un compuesto que tenga una estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. La formulación de la reivindicación 10, en la que el antioxidante es BHA (butilhidroxianisol).

19. La formulación de la reivindicación 1, en la que el al menos un excipiente lipídico comprende un oleato de glicerol.

20. La formulación de la reivindicación 1, en la que el al menos un tensioactivo comprende un aceite de ricino PEG.

21. La formulación de la reivindicación 20, en la que el aceite de ricino PEG comprende un aceite de ricino PEG-35.

22. La formulación de la reivindicación 1, en la que el vehículo lipofílico comprende monooleato de polioxietileno (20) sorbitán.