

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 022 188**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2017** E 21217196 (1)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2025** EP 4049660

54 Título: **Composiciones de forma farmacéutica que comprenden un inhibidor de tirosina cinasa de Bruton**

30 Prioridad:
29.02.2016 US 201662301373 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.05.2025

73 Titular/es:
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.00%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:
**MAO, CHEN;
KOU, DAWEN y
CHIANG, PO-CHANG**

74 Agente/Representante:
LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 3 022 188 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones de forma farmacéutica que comprenden un inhibidor de tirosina cinasa de Bruton

5 **Campo de la divulgación**

El campo de la divulgación se refiere en general a composiciones de forma de dosificación farmacéutica que comprenden compuestos que inhiben la actividad tirosina cinasa de Bruton (Btk) que son útiles para tratar trastornos mediados por Btk incluyendo inflamación, enfermedades inmunológicas y cáncer.

10

Antecedentes

15

Las proteínas cinasas, la mayor familia de enzimas humanas, engloban bastante más de 500 proteínas. La tirosina cinasa de Bruton (Btk) es un miembro de la familia Tec de tirosina cinasas, y es un regulador del desarrollo temprano de linfocitos B así como de la activación, señalización y supervivencia de linfocitos B maduros.

20

25

30

35

40

45

50

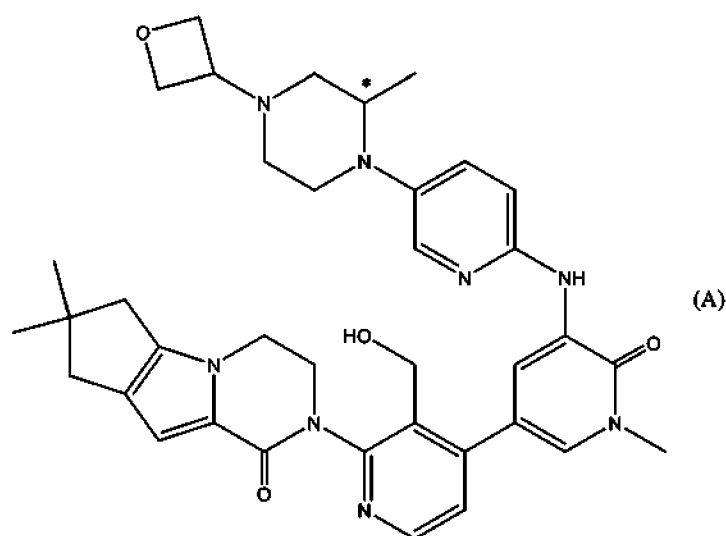
55

60

La señalización de linfocitos B a través del receptor de linfocitos B (BCR) puede dar lugar a una amplia gama de resultados biológicos, que a su vez dependen de la fase de desarrollo del linfocito B. La magnitud y duración de las señales de BCR se deben regular con precisión. La señalización mediada por BCR anómala puede provocar la activación de linfocitos B desregulada y/o la formación de autoanticuerpos patógenos dando lugar a múltiples enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. La mutación de Btk en seres humanos da como resultado agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA). Esta enfermedad se asocia con la maduración alterada de linfocitos B, disminución en la producción de inmunoglobulinas, respuestas inmunitarias independientes de linfocitos B deprimidas y atenuación marcada de la señal de calcio mantenida tras estimulación de BCR. Las pruebas para el papel de Btk en trastornos alérgicos y/o enfermedad autoinmunitaria y/o enfermedad inflamatoria se han establecido en modelos de ratón con Btk alterada. Por ejemplo, en modelos preclínicos murinos estándar de lupus eritematoso sistémico (LES), se ha demostrado que la carencia de Btk da como resultado una mejora marcada de la progresión de la enfermedad. Además, los ratones con Btk alterada también pueden ser resistentes al padecimiento de artritis inducida por colágeno y pueden ser menos susceptibles a artritis inducida por estafilococos. Un gran conjunto de pruebas apoya el papel de los linfocitos B y el sistema inmunitario humoral en la patogenia de enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. Los tratamientos basados en proteínas (tales como Rituxan) desarrollados para disminuir los linfocitos B representan un enfoque para el tratamiento de varias enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. Debido al papel de Btk en la activación de linfocitos B, los inhibidores de Btk pueden ser útiles como inhibidores de la actividad patógena mediada por linfocitos B (tal como la producción de autoanticuerpos). Btk también se expresa en osteoclastos, mastocitos y monocitos y se ha demostrado que es importante para la función de estas células. Por ejemplo, la carencia de Btk en ratones se asocia con la activación alterada de mastocitos mediada por IgE (disminución marcada de la liberación de TNF-alfa y otras citocinas inflamatorias), y la carencia de Btk en seres humanos se asocia con una gran reducción en la producción de TNF-alfa por monocitos activados.

Por tanto, la inhibición de la actividad de Btk puede ser útil para el tratamiento de trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias tales como: LES, artritis reumatoide, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), miastenia grave, rinitis alérgica y asma (Di Paolo *et al.* (2011) *Nature Chem. Biol.* 7(1):41-50; Liu *et al.* (2011) *Jour. of Pharm. and Exper. Ther.* 338(1): 154-163). Además, se ha informado de que Btk desempeña un papel en la apoptosis; por tanto, la inhibición de la actividad de Btk puede ser útil para el cáncer, así como el tratamiento de linfoma de linfocitos B, leucemia y otras neoplasias malignas hemáticas. Además, dado el papel de Btk en la función de osteoclastos, la inhibición de la actividad de Btk puede ser útil para el tratamiento de trastornos óseos tales como osteoporosis. Se ha informado de inhibidores de Btk específicos (Liu (2011) *Drug Metab. and Disposition* 39(10):1840-1849; patente de EE. UU. n.º 7.884.108, documento WO 2010/056875; patente de EE. UU. n.º 7.405.295; patente de EE. UU. n.º 7.393.848; documento WO 2006/053121; patente de EE. UU. n.º 7.947.835; documento US 2008/0139557; patente de EE. UU. n.º 7.838.523; documento US 2008/0125417; documento US 2011/0118233; documento PCT/US2011/050034 "PYRIDINONES/PYRAZINONES, METHOD OF MAKING, AND METHOD OF USE THEREOF", presentado el 31 de ago. de 2011; documento PCT/US2011/050013 "PYRIDAZINONES, METHOD OF MAKING, AND METHOD OF USE THEREOF", presentado el 31 de ago. de 2011; documento de EE. UU. con n.º serie 13/102.720 "PYRIDONE AND AZA-PYRIDONE COMPOUNDS AND METHODS OF USE", presentada el 6 de mayo de 2011).

La patente de EE. UU. n.º 8.716.274 divulga clases de compuestos de heteroarilpiridina y azapiridona útiles para inhibir Btk. El compuesto (A) representado a continuación es un compuesto inhibidor de Btk particular, donde el asterisco se refiere a un centro quiral:



El enantiómero S del compuesto (A) es: (S)-2-(3'-(hidroximetil)-1-metil-5-((5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperacina-1-il)piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]piracina-1-ona. El enantiómero R del compuesto (A) es: (R)-2-(3'-(hidroximetil)-1-metil-5-((5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperacina-1-il)piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]piracina-1-ona.

El compuesto (A) es una base débil que presenta un perfil de solubilidad dependiente del pH que tiene una solubilidad acuosa de aproximadamente 6,5 mg/ml a pH 2,6 y una solubilidad de aproximadamente 0,001 mg/ml a pH 5,0. Muchos pacientes que se podrían beneficiar del tratamiento con inhibidores de Btk toman un agente reductor de ácido gástrico ("ARA") tal como un inhibidor de la bomba de protones ("IBP") para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gástrico. Problemáticamente, dichos pacientes pueden ser aclorhídricos y presentar un pH estomacal de desde aproximadamente 4 a aproximadamente 6, reduciendo de este modo la solubilidad y biodisponibilidad concomitante de inhibidores de Btk de base débil tales como el compuesto (A). Por tanto, puede existir una disminución en la exposición al fármaco en pacientes que toman ARA.

El documento WO 2013/067274 A1 describe compuestos de heteroarilpiridina y azapiridona útiles para inhibir la cinasa Btk y para tratar trastornos inmunitarios, tales como la inflamación mediada por la cinasa Btk.

Amitava Mitra *et al.*: "Impaired Drug Absorption Due to High Stomach pH: A Review of Strategies for Mitigation of Such Effect to Enable Pharmaceutical Product Development", Molecular Pharmaceutics, vol. 10, n.º 11, 4 de noviembre de 2013, páginas 3970-3979 describe cómo los fármacos débilmente básicos con baja solubilidad a pH alto podrían tener una absorción alterada en pacientes con pH gástrico alto, lo que da lugar a una biodisponibilidad reducida o variable. Se describen estrategias de formulación para minimizar o mitigar la absorción reducida.

Por lo tanto, existe la necesidad de composiciones que mitiguen los riesgos de solubilidad dependientes del pH asociados con el compuesto (A) y que proporcionen una biodisponibilidad mejorada en pacientes que presentan aclorhidria.

Breve descripción

La presente invención se refiere a composiciones que son dispersiones sólidas amorfas que comprenden un compuesto de fórmula (I) como se expone en las reivindicaciones 1 a 3; composiciones farmacéuticas como se expone en la reivindicación 4; y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de determinadas afecciones como se expone en las reivindicaciones 5 y 6.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 proporciona una superposición de patrones de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de cristales de tipo A de base libre del compuesto (I) usados en algunos de los ejemplos en el presente documento y patrón de cristal de tipo A de base libre del compuesto (I).

La figura 2 proporciona un gráfico de análisis termogravimétrico (TGA) y un gráfico calorimétrico diferencial de barrido (DSC) para cristales de tipo A de base libre del compuesto (I).

- 5 La figura 3A proporciona una superposición de patrones de XRPD de cristales de tipo A de sal de mesilato del compuesto (I) preparados como se describe en el presente documento en comparación con cristales de tipo A de sal de mesilato del compuesto (I) patrón. La figura 3B proporciona un patrón de XRPD de cristales de tipo A de sal de mesilato del compuesto (I) preparados como se describe en el presente documento.
- 10 La figura 4 proporciona un gráfico de sorción dinámica de vapor (DVS) de tipo A de sal de mesilato del compuesto (I).
- 15 La figura 5 proporciona un gráfico de XRPD de sal de tipo A de mesilato del compuesto (I) antes y después de DVS.
- 20 La figura 6 proporciona una superposición de patrones de XRPD de cristales de tipo A de sal de mesilato del compuesto (I) preparados como se describe en el presente documento en comparación con cristales de tipo A de sal de mesilato del compuesto (I) patrón.
- 25 La figura 7 proporciona un gráfico de TGA y un gráfico de DSC para cristales de tipo A de sal de mesilato del compuesto (I).
- 30 La figura 8 proporciona un gráfico de RMN de ¹H de cristales de tipo A de sal de mesilato del compuesto (I).
- 35 La figura 9 proporciona un gráfico de la tasa de disolución de base libre del compuesto (I) *in vitro* en un medio de estómago aclorhídrico simulado (pH 4,5, 0-30 min) y en un medio intestinal simulado (pH 6,5, 30-240 min) cuando se combina con cada uno de ácido fumárico, ácido succínico y ácido cítrico.
- 40 La figura 10 proporciona un gráfico de la tasa de disolución de base libre del compuesto (I) *in vitro* en un medio de estómago aclorhídrico simulado (pH 4,5, 0-30 min) y en un medio intestinal simulado (pH 6,5, 30-240 min) en ausencia de ácido fumárico y en combinación con diversas concentraciones de ácido fumárico.
- 45 La figura 11 proporciona un gráfico de tasas de disolución *in vitro* de comprimidos que comprenden la base libre del compuesto (I) que no contienen ácido fumárico y en comprimidos que comprenden la base libre del compuesto (I) en combinación con cantidades variables de ácido fumárico en un medio de estómago aclorhídrico simulado (pH 4,5, 0-30 min) y en un medio intestinal simulado (pH 6,5, 30-240 min).
- 50 La figura 12 proporciona un gráfico de disolución *in vitro* de dispersiones sólidas amorfas preparadas a partir de la base libre del compuesto (I) y un polímero en un medio de estómago normal simulado (pH de 1) y en un medio intestinal simulado.
- 55 La figura 13 proporciona un gráfico de disolución *in vitro* de dispersiones sólidas amorfas preparadas a partir de la base libre del compuesto (I) y un polímero de la figura 12 en un medio de estómago aclorhídrico simulado (pH de 4) y en un medio intestinal simulado.
- 60 La figura 14 proporciona un gráfico de disolución *in vitro* de dispersiones sólidas amorfas preparadas a partir de la base libre del compuesto (I) y un polímero de la figura 12 en un medio de estómago aclorhídrico simulado (pH de 5) y en un medio intestinal simulado.
- 65 La figura 15A proporciona un gráfico de disolución *in vitro* de dispersiones sólidas amorfas preparadas a partir de la base libre del compuesto (I) y un polímero en un medio de estómago normal simulado (pH de 1) y en un medio intestinal simulado. La figura 15B amplía el intervalo de concentración para la fase intestinal simulada del experimento.
- La figura 16A proporciona un gráfico de disolución *in vitro* de dispersiones sólidas amorfas preparadas a partir de la base libre del compuesto (I) y un polímero en un medio de estómago aclorhídrico simulado (pH de 4,5) y en un medio intestinal simulado. La figura 16B amplía el intervalo de concentración para la fase intestinal simulada del experimento.
- La figura 17 proporciona un primer gráfico de concentración en plasma frente a tiempo para comprimidos que comprenden la base libre del compuesto (I) y ácido fumárico en un estudio farmacocinético en caninos.
- La figura 18 proporciona un segundo gráfico de concentración en plasma frente a tiempo para comprimidos que comprenden la base libre del compuesto (I) y ácido fumárico en un estudio farmacocinético canino.
- La figura 19A proporciona un gráfico de C_{máx} (ng/ml) en plasma humano *in vivo* para una dosis de comprimido de 200 mg de base libre del compuesto (I) en combinación con ácido fumárico en una proporción 1:1 % en peso en condiciones de ayuno, en condiciones posprandiales, y en condiciones posprandiales en las que al sujeto se le administraron 20 mg de rabeprazol (IBP) dos veces al día (BID). La figura 19B proporciona un gráfico del ABC_{inf} (h*ng/ml) en plasma humano *in vivo* para una dosis de comprimido de 200 mg de base libre del compuesto (I) en combinación con ácido fumárico en una proporción 1:1 % en peso en condiciones de ayuno, en condiciones

posprandiales, y en condiciones posprandiales en las que al sujeto se le administraron 20 mg de rabeprazol (IBP) dos veces al día (BID).

5 La figura 20A proporciona un gráfico de C_{\max} (ng/ml) en plasma humano *in vivo* para: (i) una dosis de polvo en cápsula de 200 mg de base libre del compuesto (I) en ausencia de excipientes y en ausencia de ácido fumárico, (ii) una dosis de comprimido de 200 mg de base libre del compuesto (I) que comprende una proporción en peso 1:1 de ácido fumárico, y (iii) y una dosis de comprimido de 200 mg de base libre del compuesto (I) que comprende una proporción en peso 1:1 de ácido fumárico, en el que al sujeto se le administraron 20 mg de rabeprazol (IBP) dos veces al día (BID). La figura 20B proporciona un gráfico de ABC_{inf} ($h \cdot \text{ng/ml}$) en plasma humano *in vivo* para: (i) una
10 dosis de polvo en cápsula de 200 mg de base libre del compuesto (I) en ausencia de excipientes y en ausencia de ácido fumárico, (ii) una dosis de comprimido de 200 mg de base libre del compuesto (I) que comprende una proporción en peso 1:1 de ácido fumárico, y (iii) y una dosis de comprimido de 200 mg de base libre del compuesto (I) que comprende una proporción en peso 1:1 de ácido fumárico, en el que al sujeto se le administraron 20 mg de rabeprazol (IBP) dos veces al día (BID).

15 La figura 21A proporciona un gráfico de concentración (ng/ml) en plasma humano *in vivo* frente a tiempo para una dosis de un polvo en cápsula que contiene 100 mg de base libre del compuesto (I) en ausencia de excipientes y en ausencia de ácido fumárico en (i) condiciones de ayuno, (ii) condiciones posprandiales, (iii) condiciones de ayuno en las que al sujeto se le administraron 20 mg de rabeprazol (IBP) dos veces al día (BID) durante tres días antes de y el día de la dosificación del compuesto (I), y (iv) condiciones posprandiales en las que al sujeto se le administraron 20 mg de rabeprazol (IBP) dos veces al día (BID) durante tres días antes de y el día de la dosificación del compuesto (I). La figura 21B proporciona un gráfico de concentración (ng/ml, escala logarítmica) en plasma humano *in vivo* frente a tiempo para una dosis de polvo en cápsula que contiene 100 mg de base libre del compuesto (I) en ausencia de excipientes y en ausencia de ácido fumárico en condiciones de ayuno, en
20 condiciones posprandiales y en (i) condiciones de ayuno, (ii) condiciones posprandiales, (iii) condiciones de ayuno en las que al sujeto se le administraron 20 mg de rabeprazol (IBP) dos veces al día (BID) durante tres días antes de, y el día de la dosificación del compuesto (I), y (iv) condiciones posprandiales en las que al sujeto se le administraron 20 mg de rabeprazol (IBP) dos veces al día (BID) durante tres días antes de y el día de la dosificación del compuesto (I).

25 La figura 22A proporciona un gráfico de concentración (ng/ml) en plasma humano *in vivo* frente a tiempo para una dosis de un polvo en cápsula que contiene 100 mg de base libre del compuesto (I) en ausencia de excipientes y en ausencia de ácido fumárico en condiciones de ayuno. La figura 22B proporciona un gráfico de concentración en plasma humano *in vivo* (ng/ml, escala logarítmica) frente a tiempo para una dosis de un polvo en cápsula que
30 contiene 100 mg de base libre del compuesto (I) en ausencia de excipientes y en ausencia de ácido fumárico en condiciones de ayuno.

35 La figura 23A proporciona un gráfico de concentración (ng/ml) en plasma humano *in vivo* frente a tiempo para una dosis de un polvo en cápsula que contiene 100 mg de base libre del compuesto (I) en ausencia de excipientes y en ausencia de ácido fumárico en condiciones posprandiales. La figura 23B proporciona un gráfico de concentración (ng/ml, escala logarítmica) en plasma humano *in vivo* frente a tiempo para una dosis de un polvo en cápsula que contiene 100 mg de base libre del compuesto (I) en ausencia de excipientes y en ausencia de ácido fumárico en condiciones posprandiales.

40 La figura 24A proporciona un gráfico de concentración (ng/ml) en plasma humano *in vivo* frente a tiempo para una dosis de un polvo en cápsula que contiene 100 mg de base libre del compuesto (I) en ausencia de excipientes y en ausencia de ácido fumárico en condiciones de ayuno en las que al sujeto se le administraron 20 mg de rabeprazol (IBP) dos veces al día (BID) durante tres días antes de y el día de la dosificación del compuesto (I). La figura 24B
45 proporciona un gráfico de concentración (ng/ml, escala logarítmica) en plasma humano *in vivo* frente a tiempo para una dosis de un polvo en cápsula que contiene 100 mg de base libre del compuesto (I) en ausencia de excipientes y en ausencia de ácido fumárico en condiciones de ayuno en las que al sujeto se le administraron 20 mg de rabeprazol (IBP) dos veces al día (BID) durante tres días antes de y el día de la dosificación del compuesto (I).

50 La figura 25A proporciona un gráfico de concentración (ng/ml) en plasma humano *in vivo* frente a tiempo para una dosis de un polvo en cápsula que contiene 100 mg de base libre del compuesto (I) en ausencia de excipientes y en ausencia de ácido fumárico en condiciones posprandiales en las que al sujeto se le administraron 20 mg de rabeprazol (IBP) dos veces al día (BID) durante tres días antes de y el día de la dosificación del compuesto (I). La figura 25B proporciona un gráfico de concentración (ng/ml, escala logarítmica) en plasma humano *in vivo* frente a tiempo para una dosis de un polvo en cápsula que contiene 100 mg de base libre del compuesto (I) en ausencia de excipientes y en ausencia de ácido fumárico en condiciones posprandiales en las que al sujeto se le administraron
55 20 mg de rabeprazol (IBP) dos veces al día (BID) durante tres días antes de y el día de la dosificación del compuesto (I).

60 La figura 26A proporciona un gráfico de C_{\max} (ng/ml) en plasma humano *in vivo* para una dosis de un polvo en cápsula que contiene 100 mg de base libre del compuesto (I) en ausencia de excipientes y en ausencia de ácido fumárico en (i) condiciones de ayuno, (ii) condiciones posprandiales, (iii) condiciones de ayuno en las que al sujeto
65

se le administraron 20 mg de rabeprazol (IBP) dos veces al día (BID) durante tres días antes de y el día de la dosificación del compuesto (I), y (iv) condiciones posprandiales en las que al sujeto se le administraron 20 mg de rabeprazol (IBP) dos veces al día (BID) durante tres días antes de y el día de la dosificación del compuesto (I). La figura 26B proporciona un gráfico de ABCinf (h*ng/ml) en plasma humano *in vivo* para una dosis de un polvo en cápsula que contiene 100 mg de base libre del compuesto (I) en ausencia de excipientes y en ausencia de ácido fumárico en (i) condiciones de ayuno, (ii) condiciones posprandiales, (iii) condiciones de ayuno en las que al sujeto se le administraron 20 mg de rabeprazol (IBP) dos veces al día (BID) durante tres días antes de y el día de la dosificación del compuesto (I), y (iv) condiciones posprandiales en las que al sujeto se le administraron 20 mg de rabeprazol (IBP) dos veces al día (BID) durante tres días antes de y el día de la dosificación del compuesto (I).

La figura 27 proporciona una superposición de patrones de XRPD de cristales de tipo A de cloruro del compuesto (I) y sal de cloruro amorfa del compuesto (I).

La figura 28 proporciona una superposición de patrones de XRPD en polvo de cristales de tipo A de cloruro del compuesto (I) (i) preparados a escala de 100 mg como se describe en el presente documento y (ii) preparados a escala de 500 mg como se describe en el presente documento en comparación con el patrón de cristal de tipo A de cloruro del compuesto (I).

La figura 29 proporciona una superposición de patrones de XRPD en polvo de cristales de tipo A de sal de cloruro del compuesto (I) preparados como se describe en el presente documento en comparación con el patrón de cristal de tipo A de sal de cloruro del compuesto (I).

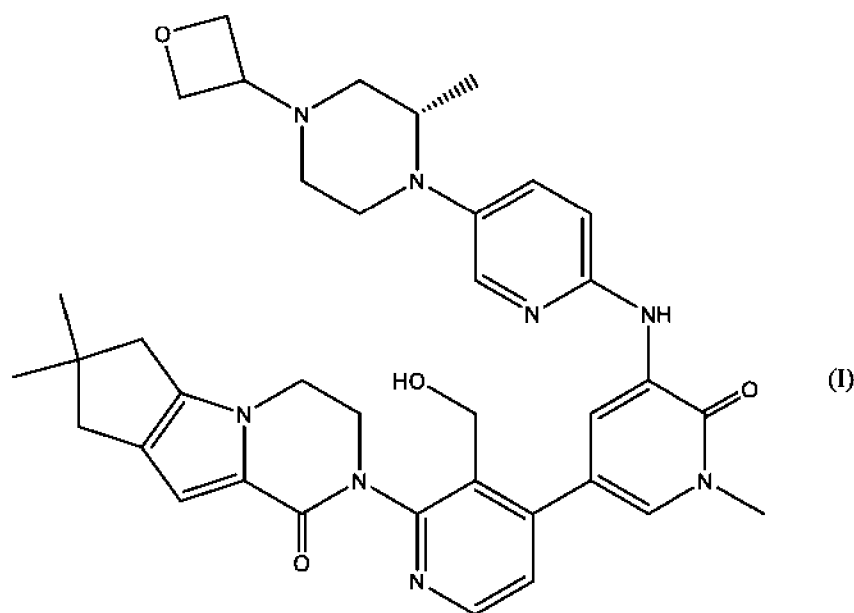
La figura 30 proporciona un patrón de XRPD de cristales de tipo A de sal de sulfato del compuesto (I) preparados como se describe en el presente documento.

La figura 31 proporciona una superposición de patrones de XRPD en polvo de cristales de tipo A de sal de sulfato del compuesto (I) preparados a partir de base libre del compuesto (I) y ácido sulfúrico en proporciones molares de base libre con respecto a ácido de 0,49:1 y 0,81:1 en comparación con la base libre del compuesto (I).

Descripción detallada

Ahora se hará referencia en detalle a determinados aspectos de la divulgación, de los que se ilustran ejemplos en las estructuras y fórmulas adjuntas. Si bien la invención se describirá junto con los aspectos enumerados, se entenderá que no se pretende que limiten la invención a estos aspectos. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que se pueden incluir dentro del alcance de la presente invención, como se define por las reivindicaciones. Un experto en la técnica reconocerá muchos procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, que se podrían usar en la práctica de la presente invención. La presente invención no se limita en modo alguno a los procedimientos y materiales descritos. En el caso de que una o más de la literatura, patentes y materiales similares incorporados difiera de o contradiga la presente solicitud, incluyendo, pero sin limitarse a, términos definidos, uso de los términos, técnicas descritas o similares, prevalece la presente solicitud. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece la presente divulgación. Aunque se pueden usar procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o pruebas de la invención, se describen a continuación procedimientos y materiales adecuados. La nomenclatura usada en la presente solicitud se basa en la nomenclatura sistemática de la IUPAC, a menos que se indique de otro modo.

La divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden el enantiómero S del compuesto (A): (S)-2-(3'-(hidroximetil)-1-metil-5-((5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperacina-1-il)piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]piracina-1-ona, representada a continuación como el compuesto (I), en forma de una base libre o una sal.



En el presente documento se describen por referencia composiciones de comprimido que comprenden la base libre del compuesto (I) en combinación con ácido fumárico. En el presente documento también se describen composiciones de sal que comprenden un catión formado a partir de la base libre del compuesto (I). La presente invención se refiere a dispersiones sólidas amorfas que comprenden la base libre del compuesto (I) y un componente polimérico. Cada una de las diversas composiciones de la divulgación proporciona una disolución mejorada del compuesto (I) a un pH de desde aproximadamente 4 a aproximadamente 6 en comparación con la base libre del compuesto (I) sola.

Definiciones

Como se usa en el presente documento, "aclorhidria" y "aclorhídrico" se refieren a estados donde la producción de ácido clorhídrico en secreciones gástricas del estómago y otros órganos digestivos es baja o está ausente. Un pH del estómago típico asociado con la aclorhidria es de aproximadamente 4 a aproximadamente 6. En algunos aspectos de la divulgación, la aclorhidria puede resultar del uso de antiácidos o fármacos que disminuyen la producción de ácido gástrico (tales como antagonistas del receptor H2) o el transporte (tales como inhibidores de la bomba de protones ("IBP")).

Como se usa en el presente documento, el término "amorfo" o "forma amorfa" pretende querer decir que la sustancia, componente o producto en cuestión no es esencialmente cristalino como se determina, por ejemplo, por XRPD o donde la sustancia, componente o producto en cuestión, por ejemplo, no es birrefringente cuando se ve microscópicamente. En determinados aspectos, una muestra que comprende una forma amorfa de una sustancia puede estar esencialmente libre de otras formas amorfas y/o formas cristalinas.

Como se usa en el presente documento, el término "dispersión sólida amorfa" ("DSA") se refiere a composiciones que tienen un ingrediente activo amorfo dispersado esencialmente en un polímero o mezcla de polímeros.

Como se usa en el presente documento, "esencialmente" se refiere a al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 % o al menos un 99 % en una base especificada.

Como se usa en el presente documento, los términos "cristalino" y "cristal" se refieren a una forma sólida cristalina de un compuesto químico, incluyendo, pero sin limitarse a, una forma cristalina de un solo componente o de múltiples componentes, por ejemplo, un polimorfo de un compuesto; o un solvato, un hidrato, un clatrato, un cocrystal, una sal de un compuesto o un polimorfo del mismo. El término "formas cristalinas" y términos relacionados en el presente documento se refieren a las diversas modificaciones cristalinas de una sustancia dada, incluyendo, pero sin limitarse a, polimorfos, solvatos, hidratos, cocrystalos y otros complejos moleculares, así como sales, solvatos de sales, hidratos de sales, otros complejos moleculares de sales y polimorfos de los mismos. Las formas cristalinas de una sustancia se pueden obtener por varios procedimientos, como es conocido en la técnica. Dichos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, recristalización por fusión, enfriamiento por fusión, recristalización por disolvente, recristalización en espacios confinados, tales como, por ejemplo, en nanoporos o capilares, recristalización en superficies o moldes, tales como, por ejemplo, en polímeros, recristalización en presencia de aditivos, tales como, por ejemplo, contramoléculas cocrystalinas, desolvatación, deshidratación, evaporación rápida, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, difusión de vapor, sublimación, trituración y trituración

con gotas de disolvente.

Las técnicas para caracterizar formas cristalinas y formas amorfas son conocidas en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, análisis termogravimétrico ("TGA"), calorimetría diferencial de barrido ("DSC"), difracción de rayos X en polvo ("XRPD"), difracción de rayos X de monocristal, espectroscopia vibratoria, por ejemplo, espectroscopia IR y Raman, resonancia magnética nuclear ("RMN") de estado sólido, microscopia óptica, microscopia óptica con fase caliente, microscopia electrónica de barrido ("MEB"), cristalografía de electrones y análisis cuantitativo, análisis de tamaño de partículas ("PSA"), análisis de área de superficie, estudios de solubilidad y estudios de disolución.

Como se usa en el presente documento, los términos "polimorfo" y "forma polimórfica" se refieren a una de dos o más formas cristalinas que comprenden la misma molécula, moléculas o iones. Diferentes polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas tales como, por ejemplo, temperaturas de fusión, calores de fusión, solubilidades, tasas de disolución y/o espectros de vibración como resultado de la disposición o conformación de las moléculas o iones en la red cristalina. Las diferencias en las propiedades físicas presentadas por los polimorfos pueden afectar a parámetros farmacéuticos, tales como estabilidad en almacenamiento, compresibilidad, densidad (importante en formulación y fabricación de producto) y tasa de disolución (un factor importante en biodisponibilidad). Las diferencias en estabilidad pueden resultar de cambios en la reactividad química (por ejemplo, oxidación diferencial, de modo que una forma farmacéutica se decolora más rápidamente cuando está compuesta de un polimorfo que cuando está compuesta de otro polimorfo), cambios mecánicos (por ejemplo, los comprimidos se desmenuzan durante el almacenamiento a medida que un polimorfo cinéticamente favorecido se convierte en polimorfo termodinámicamente más estable) o ambos (por ejemplo, los comprimidos de un polimorfo son más susceptibles a descomposición a alta humedad). Como resultado de las diferencias de solubilidad/disolución, en el caso extremo, algunas transiciones polimórficas pueden dar como resultado falta de potencia o, en el otro extremo, toxicidad. Además, las propiedades físicas de una forma cristalina pueden ser importantes en el procesamiento; por ejemplo, puede ser más probable que un polimorfo forme solvatos o puede ser difícil de filtrar y lavar para retirar impurezas (por ejemplo, la conformación de partículas y distribución de tamaño pueden ser diferentes entre polimorfos).

Como se usa en el presente documento, el término "estereoméricamente puro" quiere decir una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está esencialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. En determinados aspectos, el compuesto (I) estereoméricamente puro o una sal o solvato del mismo se proporciona en el presente documento que está esencialmente libre de los otros estereoisómeros incluyendo, por ejemplo, (R)-2-(3'-(hidroximetil)-1-metil-5-((5-(2-metil-4-(oxetan-3-il)piperacina-1-il)piridin-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)-7,7-dimetil-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]piracina-1-ona. En determinados aspectos, un compuesto estereoméricamente puro comprende más de aproximadamente un 80 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 20 por ciento en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente un 90 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 10 por ciento en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente un 95 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 5 por ciento en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente un 97 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 3 por ciento en peso de los otros estereoisómeros, o más de aproximadamente un 99 por ciento en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente un 1 por ciento en peso de los otros estereoisómeros del compuesto. En determinados aspectos, el término compuesto (I) "estereoméricamente puro" quiere decir que el compuesto está compuesto de aproximadamente un 100 % en peso de este estereoisómero particular. Los porcentajes anteriores se basan en la cantidad total de estereoisómeros combinados del compuesto.

En la descripción en el presente documento, si existe una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, entonces prevalece la estructura representada. Adicionalmente, si no se indica la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura con, por ejemplo, **cuña** en **negrita** o líneas discontinuas, se debe interpretar que la estructura o porción de la estructura engloba todos los estereoisómeros de la misma. En algunos casos, sin embargo, donde existe más de un centro quiral, las estructuras y nombres se pueden representar como enantiómeros individuales para ayudar a describir la estereoquímica relativa.

Como se usa en el presente documento, una forma cristalina o amorfa que es "esencialmente pura" contiene menos de aproximadamente un 10 por ciento en peso de una o más de otras formas cristalinas o amorfas, menos de aproximadamente un 5 por ciento en peso de una o más de otras formas cristalinas o amorfas, menos de aproximadamente un 3 por ciento en peso de una o más de otras formas cristalinas o amorfas, menos de aproximadamente un 1 por ciento en peso de una o más de otras formas cristalinas o amorfas, o menos de aproximadamente un 0,5 por ciento en peso de una o más de otras formas cristalinas o amorfas. En determinados contextos, como se usa en el presente documento, el compuesto (I) "esencialmente puro" o una sal o solvato del mismo puede querer decir libre de otros compuestos químicos, por ejemplo, precursores sin reaccionar y productos secundarios que podrían estar presentes en procedimientos de preparación. En otros contextos, como se usa en el presente documento, una forma sólida "esencialmente pura" (por ejemplo, forma cristalina o forma amorfa) del compuesto (I) o una de sal o solvato del mismo puede querer decir libre de otras formas sólidas del compuesto (I)

o sales o solvatos del mismo. Como tal, el compuesto (I) "esencialmente puro" puede comprender, en determinados aspectos, menos de aproximadamente un 10 %, 5 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,75 %, 0,5 %, 0,25 % o 0,1 % en peso de una o más de otras formas cristalinas y formas amorfas del compuesto y/u otros compuestos químicos. En determinados aspectos, una forma sólida que es esencialmente pura está esencialmente libre de una o más de otras formas cristalinas, formas amorfas y/u otros compuestos químicos particulares.

Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a tratamiento terapéutico, en el que el objetivo es retardar (reducir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como la aparición o diseminación de artritis o cáncer. Para los propósitos de la presente divulgación, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de síntomas, disminución del grado de enfermedad, estado de enfermedad estabilizado (es decir, sin empeoramiento), retraso o retardo de la progresión de la enfermedad, mejora o atenuación del estado de la enfermedad y remisión (sea parcial o total), sean detectables o indetectables. "Tratamiento" también puede significar la prolongación de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos con la afección o trastorno.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" quiere decir una cantidad de un compuesto de la presente divulgación que (i) trata la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en el presente documento. En el caso de cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño tumoral; inhibir (es decir, ralentizar en cierta medida y preferentemente detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar en cierta medida y preferentemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, en cierta medida, el crecimiento tumoral; y/o aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida en que el fármaco pueda evitar el crecimiento y/o destruir las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para el tratamiento del cáncer, se puede medir la eficacia, por ejemplo, evaluando el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TTP) y/o determinando la tasa de respuesta (RR).

"Trastorno inflamatorio" como se usa en el presente documento se puede referir a cualquier enfermedad, trastorno o síndrome en el que una respuesta inflamatoria excesiva o no regulada da lugar a síntomas inflamatorios excesivos, daño tisular en el huésped o pérdida de la función tisular. "Trastorno inflamatorio" también se refiere a un estado patológico mediado por la afluencia de quimiotaxia de leucocitos y/o neutrófilos.

"Inflamación" como se usa en el presente documento se refiere a una respuesta protectora localizada provocada por lesión o destrucción de tejidos, que sirve para destruir, diluir o aislar (secuestrar) tanto el agente dañino como el tejido lesionado. La inflamación se asocia notablemente con la afluencia de quimiotaxia de leucocitos y/o neutrófilos. La inflamación puede resultar de una infección con organismos y virus patógenos y de medios no infecciosos tales como traumatismo o reperfusión tras infarto de miocardio o apoplejía, respuesta inmunitaria a xenoantígenos y respuestas autoinmunitarias. En consecuencia, los trastornos inflamatorios tributarios de tratamiento con los compuestos de fórmula I engloban trastornos asociados con reacciones del sistema de defensa específico así como con reacciones del sistema de defensa no específico.

El término "cáncer" se refiere a o describe la afección fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o neoplasias malignas linfáticas. Los ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen carcinoma de células escamosas (por ejemplo, carcinoma de células escamosas epiteliales), cáncer de pulmón incluyendo carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma de pulmón no microcítico ("CPNM"), adenocarcinoma de pulmón y carcinoma escamoso de pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago, incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer cervicouterino, cáncer ovárico, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de las glándulas salivales, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer vulvar, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, así como cáncer de cabeza y cuello.

Un "agente quimioterápico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer, independientemente del mecanismo de acción. Las clases de agentes quimioterápicos incluyen, pero no se limitan a: agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides vegetales inhibidores del huso mitótico, antibióticos citotóxicos/antitumorales, inhibidores de topoisomerasa, anticuerpos, fotosensibilizadores e inhibidores de cinasa. Los agentes quimioterápicos incluyen compuestos usados en el "tratamiento dirigido" y quimioterapia convencional. Los ejemplos de agentes quimioterápicos incluyen: erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (flourouracilo, 5-fluorouracilo, n.º CAS 51-21-8), gemcitabina (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (n.º CAS 391210-10-9, Pfizer), cisplatino (cis-diamina, dicloroplatino(II), n.º CAS 15663-27-1), carboplatino (n.º CAS 41575-94-4), paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), temozolomida (4-metil-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabicyclo[4.3.0]nona-2,7,9-trieno-9-carboxamida, n.º CAS 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), tamoxifeno ((Z)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina,

NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®, y doxorubicina (ADRIAMYCINO), Akti-1/2, HPPD, y rapamicina.

Más ejemplos de agentes quimioterápicos incluyen: oxaliplatino (ELOXATIN®, Sanofi), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), sunitinib (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (inhibidor de Mek, Exelixis, documento WO 2007/044515), ARRY-886 (inhibidor de Mek, AZD6244, Array BioPharma, AstraZeneca), SF-1126 (inhibidor de PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (inhibidor de PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), leucovorina (ácido folínico), rapamicina, (sirólimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), irinotecán (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer), tipifarnib (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANE™ (sin Cremophor), formulaciones de nanopartículas genomanipuladas con albúmina de paclitaxel (American Pharmaceutical al Partners, Schaumberg, Il), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), clorambucilo, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), temsirlómus (TORISEL®, Wyeth), pazopanib (GlaxoSmithKline), canfosfamida (TELCYTA®, Telik), tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN®, NEOSAR®); sulfonatos de alquilo, tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aciridinas, tales como benzodopa, carbocouona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas, incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida y trimetilmelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (en particular, criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiostatina; mostazas nitrogenadas, tales como clorambucilo, clornafacina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos, tales como los antibióticos enodinos (por ejemplo, calicheamicina, calicheamicina gamma11, calicheamicina omegal1 (Angew Chem. Int. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); dinemicina, dinemicina A; bifosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como el cromóforo neocarzinostatina y cromóforos de antibióticos enodinos de cromoproteínas relacionados), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, caminomicina, carzinoflina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirubicina, esorrubicina, idarrubicina, nemorrubicina, marcelomicina, mitomicinas, tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos, tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico, tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina, tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina, tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, encitabina, floxuridina; andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano, testolactona; agentes antiadrenales, tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reponedores de ácido fólico, tal como ácido frofínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina, bestrabucilo, bisantreno; edatraxato; defofamina, demecolcina diazicuona; eflornitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglucido; nitrato de galio; hidroxiiurea; lentinano, lonidamina; maitansinoides, tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguaazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; phenamet, pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidracida; procarbacin; complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); razoxano; rizoxina; sizofurán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-trichlorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano, vindesina; dacarbacin; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino, tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®, Roche); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides, tales como ácido retinoico; y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

También se incluyen en la definición de "agente quimioterápico": (i) agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción de las hormonas sobre tumores, tales como antiestrógenos y moduladores selectivos del receptor de estrógenos (MSRE), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY117018, onapristona y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasas que inhiben la enzima aromatasas, que regula la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestanie, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis) y ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprorrelina y goserelina; así como troxacitabina (un análogo de 1,3-dioxolano nucleósido citosina); (iv) inhibidores de proteína cinasa, tales como inhibidores de MEK (documento WO 2007/044515); (v) inhibidores de lípido cinasa; (vi) oligonucleótidos antisentido, en particular, los que inhiben la expresión de genes en vías de señalización implicadas en la proliferación celular anómala, por ejemplo, PKC-alfa,

Raf y H-Ras, tales como oblimersen (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) ribocimas, tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas, tales como las vacunas para el tratamiento génico, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® y VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; inhibidores de topoisomerasa 1, tales como LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos, tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

También se incluyen en la definición de "agente quimioterápico" anticuerpos terapéuticos, tales como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG™, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixia) y el conjugado anticuerpo-fármaco, gemtuzumab ozogamicina (MYLOTARG®, Wyeth).

El término "prospecto del envase" se usa para referirse a las instrucciones incluidas habitualmente en los envases comerciales de los productos terapéuticos que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias en relación con el uso de dichos productos terapéuticos.

El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a componentes o excipientes que no son biológicamente o de otro modo indeseables y que son compatibles química y/o toxicológicamente con los otros ingredientes que comprenden una formulación y/o el mamífero que se va a tratar con ellos.

Comprimidos

En el presente documento se describen por referencia composiciones farmacéuticas de comprimido que comprenden la base libre del compuesto (I) y un ácido. Como se describe en el presente documento, puede ser que el ácido sea un ácido orgánico o un ácido inorgánico. Como se describe en el presente documento, puede ser que el ácido sea un ácido orgánico seleccionado de ácido fumárico, ácido cítrico, ácido succínico y ácido tartárico. Como se describe en el presente documento, puede ser que el ácido sea ácido fumárico.

El contenido en base libre del compuesto (I) en la composición de comprimido descrita en el presente documento es de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg o aproximadamente 300 mg, e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg, o de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 250 mg. En base al peso de comprimido, el contenido en base libre en la composición de comprimido descrita en el presente documento es de aproximadamente un 5 % en peso, aproximadamente un 10 % en peso, aproximadamente un 15 % en peso, aproximadamente un 20 % en peso, aproximadamente un 25 % en peso, aproximadamente un 30 % en peso, aproximadamente un 35 % en peso o aproximadamente un 40 % en peso, e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente un 5 % en peso a aproximadamente un 40 % en peso, de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 40 % en peso, de aproximadamente un 15 % en peso a aproximadamente un 35 % en peso, de aproximadamente un 15 % en peso a aproximadamente un 30 % en peso, o de aproximadamente un 20 % en peso a aproximadamente un 25 % en peso.

El contenido en ácido orgánico (por ejemplo, ácido fumárico) en la composición de comprimido descrita en el presente documento es de aproximadamente un 5 % en peso, aproximadamente un 10 % en peso, aproximadamente un 15 % en peso, aproximadamente un 20 % en peso, aproximadamente un 25 % en peso, aproximadamente un 30 % en peso, aproximadamente un 35 % en peso, aproximadamente un 40 % en peso, aproximadamente un 45 % en peso o aproximadamente un 50 % en peso, e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente un 5 % en peso a aproximadamente un 50 % en peso, de aproximadamente un 5 % en peso a aproximadamente un 40 % en peso, de aproximadamente un 5 % en peso a aproximadamente un 30 % en peso, de aproximadamente un 5 % en peso a aproximadamente un 20 % en peso, de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 30 % en peso, de aproximadamente un 15 % en peso a aproximadamente un 25 % en peso, de aproximadamente un 20 % en peso a aproximadamente un 25 % en peso, de aproximadamente un 5 % en peso a aproximadamente un 15 % en peso, o de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 15 % en peso. Como se describe en el presente documento, puede ser que el ácido fumárico esté presente como un componente extragranulado en el comprimido. Como se describe en el presente documento, puede ser que el ácido fumárico esté presente como un componente intragranulado en el comprimido. Como se describe en el presente documento, puede ser que el ácido fumárico pueda estar presente tanto como componente intragranulado como componente extragranulado.

La proporción en peso de la base libre del compuesto (I) con respecto al ácido orgánico (ácido fumárico) es de aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:4,5, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:3,5, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:2,5, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:1,5, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1,5:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 2,5:1 o aproximadamente 3:1, e intervalos de

las mismas, tales como de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 3:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1, de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1,5:1, o de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 1:1,2.

El peso de comprimido es de manera adecuada de aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1400 mg o aproximadamente 1500 mg.

Como se describe en el presente documento, puede ser que la proporción en peso de la base libre del compuesto (I) con respecto al ácido fumárico sea de aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:1, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:5 o de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:5. En dichos casos, puede ser que el contenido en base libre del compuesto (I) sea de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg o aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg o de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 50 mg. En dichos casos, puede ser que, como se describe con más detalle en otra parte en el presente documento, el contenido en ácido fumárico en el comprimido sea de hasta aproximadamente un 50 % en peso. Como se describe en el presente documento, puede ser que la proporción en peso de la base libre del compuesto (I) con respecto al ácido fumárico sea de aproximadamente 2:1, aproximadamente 1,5:1, aproximadamente 1,2:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:1,2, aproximadamente 1:1,5 o aproximadamente 1:2, e intervalos de las mismas, tales como de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2, de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 1:1,5, o de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 1:1,2. Como se describe en el presente documento, puede ser que el contenido en base libre del compuesto (I) sea de aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg o de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 250 mg.

Los comprimidos descritos en el presente documento proporcionan una farmacocinética de base libre del compuesto (I) mejorada en seres humanos que presentan aclorhidria en comparación con la base libre del compuesto (I) formulada en ausencia de un ácido orgánico. La farmacocinética de aclorhidria humana *in vivo* para una dosificación de comprimido que comprende 200 mg de base libre del compuesto (I) es como sigue. Como se describe en el presente documento, puede ser que la semivida terminal ($t_{1/2}$) sea de aproximadamente 5 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 15 horas, aproximadamente 20 horas o aproximadamente 25 horas, e intervalos construidos a partir de combinaciones de dichos valores, por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 horas, de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 horas, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 horas. Como se describe en el presente documento, puede ser que el tiempo a la concentración en plasma máxima ($t_{m\acute{a}x}$) sea de aproximadamente 0,5 horas, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas o aproximadamente 4 horas, e intervalos construidos a partir de combinaciones de dichos valores, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 horas, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 horas, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 horas. Como se describe en el presente documento, puede ser que la concentración en plasma máxima ($C_{m\acute{a}x}$) sea de aproximadamente 80 ng/ml, aproximadamente 100 ng/ml, aproximadamente 150 ng/ml, aproximadamente 200 ng/ml, aproximadamente 250 ng/ml, aproximadamente 300 ng/ml, aproximadamente 350 ng/ml, aproximadamente 400 ng/ml, aproximadamente 450 ng/ml, aproximadamente 500 ng/ml, aproximadamente 800 ng/ml, aproximadamente 1000 ng/ml o aproximadamente 1200 ng/ml, e intervalos construidos a partir de combinaciones de dichos valores, por ejemplo, de aproximadamente 80 a aproximadamente 1200 ng/ml, de aproximadamente 200 a aproximadamente 1000 ng/ml, o de aproximadamente 400 a aproximadamente 800 ng/ml. Como se describe en el presente documento, puede ser que la concentración en plasma después de 12 horas (C_{12}) sea de aproximadamente 20 ng/ml, aproximadamente 30 ng/ml, aproximadamente 40 ng/ml, aproximadamente 50 ng/ml, aproximadamente 60 ng/ml, aproximadamente 70 ng/ml o aproximadamente 80 ng/ml, e intervalos construidos a partir de combinaciones de dichos valores, por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 ng/ml, de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 ng/ml, o de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 ng/ml. Como se describe en el presente documento, puede ser que el área bajo la curva de concentración durante el periodo de tiempo de dosificación hasta 12 horas (ABC_{0-12}) sea de aproximadamente 500 h*ng/ml, aproximadamente 1000 h*ng/ml, aproximadamente 1500 h*ng/ml, aproximadamente 2000 h*ng/ml, o aproximadamente 2500 h*ng/ml, e intervalos construidos a partir de combinaciones de dichos valores, por ejemplo, de aproximadamente 500 a aproximadamente 2500 h*ng/ml o de 1000 a aproximadamente 2000 h*ng/ml. Como se describe en el presente documento, puede ser que el área bajo la curva de concentración durante el periodo de tiempo de dosificación hasta 24 horas (ABC_{0-24}) sea de aproximadamente 800 h*ng/ml, aproximadamente 1000 h*ng/ml, aproximadamente 1500 h*ng/ml, aproximadamente 2000 h*ng/ml, aproximadamente 2500 h*ng/ml, aproximadamente 3000 h*ng/ml, aproximadamente 3500 h*ng/ml, o aproximadamente 4000 h*ng/ml, e intervalos construidos a partir de combinaciones de dichos valores, por ejemplo, de aproximadamente 800 a

aproximadamente 4000 h*ng/ml, de aproximadamente 1500 a aproximadamente 3000 h*ng/ml, o de aproximadamente 2000 a aproximadamente 3000 h*ng/ml. Como se describe en el presente documento, puede ser que el área bajo la curva de concentración durante el periodo de tiempo de dosificación hasta ∞ (72 horas) (ABC0- ∞) sea de aproximadamente 900 h*ng/ml, aproximadamente 1500 h*ng/ml, aproximadamente 2000 h*ng/ml, aproximadamente 2500 h*ng/ml, aproximadamente 3000 h*ng/ml, aproximadamente 3500 h*ng/ml, aproximadamente 4000 h*ng/ml, o aproximadamente 4500 h*ng/ml, e intervalos construidos a partir de combinaciones de dichos valores, por ejemplo, de aproximadamente 900 a aproximadamente 4500 h*ng/ml, de aproximadamente 1500 a aproximadamente 4000 h*ng/ml, o de aproximadamente 2000 a aproximadamente 3000 h*ng/ml.

Las composiciones de comprimido descritas en el presente documento pueden comprender además de manera adecuada uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados de, pero sin limitarse a, rellenos (diluyentes), disgregantes, aglutinantes, deslizantes y lubricantes. Se puede usar un relleno (o diluyente) para incrementar el volumen aparente del fármaco en polvo que compone el comprimido. Se puede usar un disgregante para fomentar que el comprimido se descomponga en pequeños fragmentos, idealmente partículas de fármaco individuales, cuando se ingiere y de este modo promover la rápida disolución y absorción del fármaco. Se puede usar un aglutinante para garantizar que los gránulos y comprimidos se puedan formar con la resistencia mecánica requerida y mantener un comprimido unido después de que se haya comprimido, evitando que se descomponga en sus componentes en polvo durante el envasado, envío y manipulación rutinaria. Se puede usar un deslizante para mejorar la fluidez del polvo que compone el comprimido durante la producción. Se puede usar un lubricante para garantizar que el polvo del comprimido no se adhiera al equipo usado para prensar el comprimido durante la fabricación, para mejorar el flujo del polvo durante el mezclado y prensado, y para minimizar la fricción y rotura a medida que los comprimidos terminados se expulsan del equipo.

Los rellenos y aglutinantes pueden incluir hidrogenofosfato de calcio, celulosa microcristalina (Avicel®), lactosa o cualquier otro espesante adecuado. Los ejemplos de rellenos adecuados incluyen celulosa microcristalina, tal como Avicel PH 101, Avicel PH102, Avicel PH 200, Avicel PH 105, Avicel DG, Ceolus KG 802, Ceolus KG 1000, SMCCSO y Vivapur 200; lactosa monohidratada, tal como Lactose FastFlo; celulosa microcristalina coprocesada con otros excipientes, tal como celulosa microcristalina coprocesada con lactosa monohidratada (MicroceLac 100) y celulosa microcristalina coprocesada con dióxido de silicio coloidal (SMCCSO, Prosolv 50 y Prosolv HD 90); mezclas de derivados de isomaltulosa tales como galenIQ; y otros rellenos adecuados y combinaciones de los mismos. El relleno puede estar presente como componente intragranulado y/o como componente extragranulado. Puede ser que las composiciones de comprimido como se describe en el presente documento comprendan lactosa y celulosa microcristalina.

Se pueden incluir disgregantes en las formulaciones descritas para promover la separación de los gránulos dentro del compacto entre sí y para mantener la separación de los gránulos liberados entre sí. Los disgregantes pueden estar presentes como componente intragranulado y/o como componente extragranulado. Los disgregantes pueden incluir cualquier disgregante adecuado tal como, por ejemplo, polímeros reticulados tales como polivinilpirrolidona reticulada y carboximetilcelulosa de sodio reticulada o croscarmelosa de sodio. Como se describe en el presente documento, puede ser que el disgregante sea croscarmelosa de sodio. El contenido en disgregante es de manera adecuada aproximadamente un 1 % en peso, aproximadamente un 1,5 % en peso, aproximadamente un 2 % en peso, aproximadamente un 2,5 % en peso, aproximadamente un 3 % en peso, aproximadamente un 3,5 % en peso, aproximadamente un 4 % en peso, aproximadamente un 4,5 % en peso o aproximadamente un 5 % en peso, e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente un 1 % en peso a aproximadamente un 5 % en peso, o de aproximadamente un 2 % en peso a aproximadamente un 4 % en peso.

Los deslizantes pueden incluir, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, incluyendo sílice altamente dispersada (Aerosil®), o cualquier otro deslizante adecuado tal como grasas o ceras animales o vegetales. Como se describe en el presente documento, puede ser que el deslizante sea sílice pirógena. El contenido en deslizante es de manera adecuada aproximadamente un 0,1 % en peso, aproximadamente un 0,5 % en peso, aproximadamente un 1 % en peso, aproximadamente un 1,5 % en peso, aproximadamente un 2 % en peso, aproximadamente un 2,5 % en peso o aproximadamente un 3 % en peso, e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente un 0,1 % en peso a aproximadamente un 3 % en peso, de aproximadamente un 0,5 % en peso a aproximadamente un 2 % en peso, de aproximadamente un 0,5 % en peso a aproximadamente un 1,5 % en peso.

Se pueden usar lubricantes en la compactación de gránulos en la composición farmacéutica. Los lubricantes pueden incluir, por ejemplo, polietilenglicol (por ejemplo, que tiene un peso molecular de desde aproximadamente 1000 a aproximadamente 6000), estearatos de magnesio y calcio, estearilfumarato de sodio, talco o cualquier otro lubricante adecuado. Como se describe en el presente documento, puede ser que el lubricante sea estearato de magnesio y/o estearilfumarato de sodio. El lubricante puede estar presente como componente intragranulado y/o como componente extragranulado. El contenido en lubricante es de manera adecuada de aproximadamente un 0,5 % en peso, aproximadamente un 1 % en peso, aproximadamente un 1,5 % en peso, aproximadamente un 2 % en peso, aproximadamente un 2,5 % en peso, aproximadamente un 3 % en peso, aproximadamente un 3,5 % en peso, aproximadamente un 4 % en peso, aproximadamente un 4,5 % en peso, o aproximadamente un 5 % en peso, e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente un 0,5 % en peso a aproximadamente un 5 % en

peso, de aproximadamente un 1 % en peso a aproximadamente un 4 % en peso, de aproximadamente un 1 % en peso a aproximadamente un 3 % en peso, o de aproximadamente un 1 % en peso a aproximadamente un 2 % en peso.

5 Se puede aplicar un recubrimiento, tal como un recubrimiento de película, a los comprimidos descritos en el presente documento. Se puede usar una cubierta de película para, por ejemplo, contribuir a la facilidad con la que se puede tragar el comprimido. También se puede emplear una cubierta de película para mejorar el gusto y aspecto. Si se desea, la cubierta de película puede ser una cubierta entérica. La cubierta de película puede comprender un material formador de película polimérico tal como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, copolímeros de acrilato o metacrilato, y copolímeros de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol tales como Opadry y Kollicoat IR. Además de un polímero formador de película, la cubierta de película puede comprender además un plastificante, por ejemplo, polietilenglicol, un tensioactivo, por ejemplo, de tipo Tween®, y opcionalmente un pigmento, por ejemplo, dióxido de titanio u óxidos de hierro. El recubrimiento de película también puede comprender talco como antiadhesivo. La cubierta de película típicamente representa menos de aproximadamente un 5 % en peso de la forma farmacéutica.

Como se describe en el presente documento, se pueden preparar comprimidos por un procedimiento que comprende premezclado, compresión de comprimido directa y recubrimiento. De forma alternativa, como se describe en el presente documento, se pueden preparar comprimidos por un procedimiento que comprende (i) premezclado, (ii) granulación y dimensionamiento, tal como por compactación con rodillos y molienda o por granulación en seco, (iii) mezclado/lubricación, (iv) compresión de comprimido y (v) recubrimiento.

El premezclado se diseña para proporcionar homogeneidad sustancial de los componentes intragranulados antes de la compactación con rodillos. El equipo de premezclado y los parámetros de procedimiento relacionados que proporcionan mezclas esencialmente homogéneas son conocidos para los expertos en la técnica. Las mezcladoras adecuadas son conocidas en la técnica y cualquier aparato empleado típicamente en la industria farmacéutica para mezclar uniformemente dos o más componentes incluyendo mezcladoras en forma de V, mezcladoras de doble cono, mezcladoras de tolva (recipiente) y mezcladoras de tambor rotatorio. El volumen de mezcladora, llenado de mezcladora, velocidad de rotación y tiempo de rotación en combinación se pueden determinar de manera adecuada por los expertos en la técnica para lograr una mezcla esencialmente homogénea de componentes. El volumen de mezcladora es de manera adecuada de aproximadamente 2 l, aproximadamente 50 l, aproximadamente 100 l, aproximadamente 200 l, aproximadamente 250 l, aproximadamente 500 l, aproximadamente 650 l o aproximadamente 1000 l. La selección del llenado de mezcladora permite la convección y el movimiento de material tridimensional y es de manera adecuada de aproximadamente un 25 %, aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 35 %, aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 60 % o aproximadamente un 70 %, e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 60 %, de aproximadamente un 45 % a aproximadamente un 65 %, de un 32 % a un 53 % o de un 32 % a un 40 %. El tiempo de mezcla es de manera adecuada de 5 min, 10 min, 15 min, 20 min, 30 min, 40 min, 50 min, 60 min o más. La tasa de rotación es de manera adecuada, por ejemplo, de 2 rpm, 3 rpm, 4 rpm, 5 rpm, 6 rpm, 7 rpm, 8 rpm, 9 rpm o 10 rpm.

La granulación y dimensionamiento se pueden lograr usando cualquier procedimiento adecuado conocido para los expertos en la técnica. Como se describe en el presente documento, puede ser que la granulación y el dimensionamiento comprendan granulación en seco, molienda y cribado (tamizado). Como se describe en el presente documento, puede ser que la granulación en seco sea compactación con rodillos. La granulación y dimensionamiento mejoran las características de flujo y compresión de la mezcla de fármaco activo y excipientes. La compactación con rodillos es un procedimiento en el que se hace que las partículas en polvo premezcladas se adhieran entre sí dando como resultado entidades de múltiples partículas granuladas más grandes. La compactación con rodillos en general comprende tres operaciones unitarias incluyendo un sistema de alimentación, una unidad de compactación y una unidad de molienda/tamizado. En la unidad de compactación, la premezcla se compacta entre rodillos contrarrotantes por aplicación de una fuerza de compactación con rodillos (expresada en kN/cm) para formar una masa formada de material compactado, tal como una cinta o una lámina. La distancia entre los rodillos se define como el ancho de hueco. La cinta formada de material compactado se procesa en una unidad de reducción de tamaño por molienda para formar gránulos que se criban para producir una pluralidad de gránulos que tienen una distribución de tamaño de partícula deseada.

El equipo de compactación con rodillos y molienda está disponible comercialmente de varios fabricantes incluyendo Gerteis, Fitzpatrick® y Freund-Vector. Dicho equipo en general proporciona control de fuerza de compactación con rodillos, ancho de hueco, velocidad de rodillo y tasa de alimentación. Las superficies de rodillo pueden ser lisas, moleteadas, o una superficie de rodillo puede ser lisa y la otra superficie de rodillo puede ser moleteada. En cualquiera de los diversos aspectos, la premezcla se carga en una tolva de alimentación del compactador de rodillos. La compactación con rodillos se realiza con una fuerza y tamaño de hueco especificados, y el procedimiento se ejecuta preferentemente en control de hueco. En cualquiera de las diversas descripciones en el presente documento, el tamaño de hueco es de aproximadamente 2 mm, aproximadamente 3 mm, aproximadamente 4 mm o aproximadamente 5 mm, o más, e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 5 mm, de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 4 mm, de

aproximadamente 3 mm a aproximadamente 5 mm o de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 5 mm. La fuerza de compactación con rodillos es de aproximadamente 1 kN/cm, aproximadamente 2 kN/cm, aproximadamente 3 kN/cm, aproximadamente 4 kN/cm, aproximadamente 5 kN/cm, aproximadamente 6 kN/cm, aproximadamente 7 kN/cm o aproximadamente 8 kN/cm, o más, e intervalos de las mismas, tales como de aproximadamente 1 kN/cm a aproximadamente 8 kN/cm, de aproximadamente 2 kN/cm a aproximadamente 5 kN/cm o de aproximadamente 2 kN/cm a aproximadamente 4 kN/cm. Las cintas o lámina formadas se pueden moler a través de una criba para producir gránulos. Como se describe en el presente documento, puede ser que la criba sea solidaria con el molino. En cualquiera de las diversas descripciones en el presente documento, el tamaño de criba de molienda es de 0,5 mm, 0,75 mm, 1,0 mm, 1,25 mm, 1,5 mm, 1,75 mm, 2,0 mm, 2,25 mm o 2,5 mm, e intervalos de los mismos, tales como de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 2,5 mm, de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 2,0 mm, de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 1,5 mm, de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 1,25 mm, de aproximadamente 0,75 mm a aproximadamente 2,5 mm, de aproximadamente 0,75 mm a aproximadamente 2,0 mm, de aproximadamente 0,75 mm a aproximadamente 1,5 mm, o de aproximadamente 0,75 mm a aproximadamente 1,25 mm.

En la etapa de mezclado final, los gránulos formados por compactación con rodillos y molienda se cargan en una mezcladora y cualquier componente extragranulado, tal como disgregante (por ejemplo, croscarmelosa de sodio) y lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio o estearilfumarato de sodio), y opcionalmente ácido orgánico (por ejemplo, ácido fumárico) se añade a la mezcladora para formar una mezcla. La etapa de mezclado final proporciona una distribución esencialmente homogénea de cualquier disgregante y lubricante externo y proporciona una procesabilidad aceptable durante la compresión de comprimido. Las mezcladoras adecuadas y las variables de procedimiento relacionadas se describen anteriormente.

El relleno, lubricante y disgregantes se separan típicamente por cribado antes del mezclado. Los procedimientos de cribado son conocidos para los expertos en la técnica. En un ejemplo de una descripción de premezcla particular de la divulgación, el relleno (por ejemplo, lactosa monohidratada y CMC) y el disgregante (por ejemplo, croscarmelosa de sodio) se separan por cribado y se combinan con el compuesto (I) en una mezcladora, y el contenido de la mezcladora se mezcla durante un tiempo de mezcla (por ejemplo, 30 minutos) a una tasa de rotación fija (por ejemplo, 6 rpm). El lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio) se separa por cribado y se añade a una mezcladora que contiene una mezcla de relleno, disgregante y compuesto (I). El contenido de mezcladora se mezcla durante un tiempo de mezcla (por ejemplo, de 2 minutos a 30 minutos) a una tasa de rotación fija (por ejemplo, de 5 rpm a 10 rpm) para formar la premezcla.

En la etapa de formación de comprimidos, un molde de troquel de formación de comprimidos se llena con el material de mezcla final y la mezcla se comprime para formar un núcleo de comprimido que se expulsa. Las prensas de comprimido adecuadas son conocidas en la técnica y están disponibles comercialmente de, por ejemplo, Riva-Piccola, Carver, Fette, Bosch Packaging Technology, GEA y Natoli Engineering Company. En general, cada comprimido se fabrica presionando los gránulos dentro de un troquel, compuesto de acero endurecido. El troquel es típicamente una forma de disco con un orificio cortado en su centro. El polvo se comprime en el centro del troquel por dos punzones de acero endurecido que encajan en la parte superior e inferior del troquel formando de este modo el comprimido. La compresión de comprimidos se puede realizar en dos fases implicando la primera fase, precompresión, apretar el polvo y compactar la mezcla ligeramente antes de la aplicación de la fuerza de compresión principal para la formación de comprimidos. El comprimido se expulsa del troquel después de la compresión.

La fuerza de compresión principal afecta las características del comprimido tales como dureza y aspecto. La fuerza de compresión principal tiene además un impacto sobre la adherencia de la mezcla final al moldeado de comprimido durante la compresión, con un incremento en la fuerza que da lugar a una reducción en la adherencia y, por lo tanto, menos comprimidos con defectos de aspecto. Además, la compresibilidad de la mezcla final puede afectar a la calidad (tal como la presencia o ausencia de defectos) del núcleo de comprimido resultante. Los parámetros de procesamiento de compresión, tales como la fuerza de compresión y el tiempo de desarrollo, también pueden tener un impacto. Como se describe en el presente documento, puede ser que la fuerza de compresión sea de aproximadamente 5 kN, aproximadamente 6 kN, aproximadamente 7 kN, aproximadamente 8 kN, aproximadamente 9 kN, aproximadamente 10 kN, aproximadamente 11 kN, aproximadamente 12 kN, aproximadamente 13 kN, aproximadamente 14 kN, aproximadamente 15 kN, aproximadamente 16 kN, aproximadamente 17 kN, aproximadamente 18 kN, aproximadamente 19 kN, aproximadamente 20 kN, o más, e intervalos de las mismas, tales como de aproximadamente 5 kN a aproximadamente 20 kN, de aproximadamente 14 kN a aproximadamente 19 kN, de aproximadamente 14 kN a aproximadamente 18 kN, o de aproximadamente 8 kN a aproximadamente 13 kN.

Los núcleos de comprimido se pueden recubrir con película para garantizar que los comprimidos sean esencialmente insípidos e inodoros, y que sean fáciles de tragar. El recubrimiento de película también evita la formación de polvo durante el envasado y garantiza la robustez durante el transporte. El recubrimiento de película se puede realizar de manera adecuada por procedimientos conocidos en la técnica tales como recubrimiento en tambor. El equipo de recubrimiento adecuado incluye, sin limitación, un Glatt GC1000S.

Como se describe en el presente documento, puede ser que los núcleos de comprimido se carguen en un tambor para recubrimiento y se calienten hasta una temperatura objetivo. La suspensión de recubrimiento se prepara hasta un contenido en sólidos objetivo. Una vez que los comprimidos están dentro del intervalo de temperatura objetivo, la rotación del tambor y la pulverización se ejecutan a tasas objetivo diseñadas para lograr una ganancia de peso predeterminada de aproximadamente un 3 % en peso, aproximadamente un 4 % en peso o aproximadamente un 5 % en peso. La temperatura de aire de salida se mantiene en un intervalo para garantizar que se obtiene la temperatura de producto objetivo durante todo el recubrimiento. Una vez que se completa la pulverización, los comprimidos recubiertos se secan y enfrían antes de descargar los comprimidos recubiertos de película. Un contenido sólido de una suspensión de recubrimiento es de manera adecuada de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 20 % en peso, o de aproximadamente un 15 % en peso a aproximadamente un 20 % en peso. La tasa de pulverización del recubrimiento por kg de núcleos de comprimido es de manera adecuada de aproximadamente 0,5 g/min a aproximadamente 2,5 g/min, o de aproximadamente 1 g/min a aproximadamente 2 g/min. La temperatura de recubrimiento es de manera adecuada de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 60 °C, o de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 50 °C. La velocidad rotatoria de tambor es de manera adecuada de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 rpm, de aproximadamente 4 a aproximadamente 15 rpm, o de aproximadamente 8 a aproximadamente 12 rpm. El volumen de aire de entrada varía con el tamaño de lote y es de manera adecuada de aproximadamente 300 a aproximadamente 1500 m³/h, de aproximadamente 450 a aproximadamente 1200 m³/h o de aproximadamente 1000 a aproximadamente 1250 m³/h.

Dispersiones sólidas amorfas

En general, las dispersiones sólidas amorfas de la presente divulgación comprenden un componente polimérico y de un 20 % en peso a un 50 % en peso de base libre del compuesto (I). En algunos aspectos, el contenido de base libre del compuesto (I) es de aproximadamente un 30 % en peso a un 50 % en peso, de aproximadamente un 40 % en peso a un 50 % en peso, o un 50 % en peso. En algunos aspectos, la temperatura de transición vítrea de las dispersiones sólidas amorfas es de al menos 115 °C, al menos 125 °C o al menos 150 °C, tal como 100 °C, aproximadamente 110 °C, aproximadamente 120 °C, aproximadamente 130 °C, aproximadamente 140 °C, aproximadamente 150 °C, aproximadamente 160 °C o aproximadamente 170 °C.

Las dispersiones sólidas amorfas se pueden caracterizar por disolución acuosa a aproximadamente pH 1 que es representativo de pH de estómago normal, a un pH de desde aproximadamente 4 a aproximadamente 6 que es representativo de pH de estómago con aclorhidria y/o a un pH de desde aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7 que es representativo de pH intestinal. Más en particular, la disolución de la base libre del compuesto (I) contenida en dispersiones sólidas amorfas en tampón acuoso a pH 1 a 37 °C después de 20 minutos es de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml o de 1 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml. La disolución del compuesto de base libre contenido en la dispersión sólida amorfa en tampón acuoso a pH 4,5 a 37 °C después de 20 minutos es de al menos 0,1 mg/ml, al menos 0,2 mg/ml, al menos 0,3 mg/ml, o de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 0,35 mg/ml. La disolución del compuesto de base libre contenido en la dispersión sólida amorfa en medios de fluido intestinal simulado en ayunas a pH 6,8 a 37 °C después de 60 minutos y después de 180 minutos es de al menos 0,05 mg/ml, al menos 0,075 mg/ml, o de aproximadamente 0,075 mg/ml a aproximadamente 0,1 mg/ml.

En algunos aspectos opcionales de la presente divulgación, las dispersiones sólidas amorfas de la presente divulgación pueden comprender además un ácido. En dichos aspectos, la proporción de equivalente molar del ácido con respecto a la base libre es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 4:1, o aproximadamente 3:1. El ácido puede ser de manera adecuada un ácido orgánico o un ácido inorgánico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico y ácido tartárico. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico.

Las dispersiones sólidas amorfas que comprenden un ácido se pueden caracterizar por disolución acuosa a aproximadamente pH 1, a un pH de aproximadamente 4,5 y/o a un pH de aproximadamente 6,8, como se describe en otra parte en el presente documento. Más en particular, la disolución del compuesto de base libre contenido en la dispersión sólida amorfa en tampón acuoso a pH 1 a 37 °C después de 20 minutos es de al menos 1,5 mg/ml, al menos 2 mg/ml o de aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 2,5 mg/ml. La disolución del compuesto de base libre contenido en la dispersión sólida amorfa en tampón acuoso a pH 4,5 a 37 °C después de 20 minutos es de al menos 1 mg/ml, al menos 1,25 mg/ml, o de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml. La disolución del compuesto de base libre contenido en la dispersión sólida amorfa en medios de fluido intestinal simulado en ayunas a pH 6,8 a 37 °C después de 60 minutos y después de 180 minutos es de al menos 0,05 mg/ml, o de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 0,08 mg/ml.

El componente polimérico de la presente invención es como se define en la reivindicación 1.

Las dispersiones sólidas amorfas de la presente divulgación se pueden preparar por cualquier procedimiento que

dé como resultado que el compuesto (I) esté esencialmente en estado amorfo y disperso de forma esencialmente homogénea por todo el polímero. Los ejemplos de procedimientos para preparar dispersiones sólidas amorfas incluyen procedimientos de extrusión por fusión y procedimientos de procesamiento con disolvente tales como secado por pulverización y precipitación a partir de una solución con un antidisolvente.

En los procedimientos de procesamiento con disolvente, los componentes que comprenden el compuesto (I) y uno o más polímeros se disuelven en un disolvente o sistema disolvente en el que los componentes son solubles. Después de la disolución, el disolvente se retira rápidamente por evaporación o las dispersiones sólidas amorfas se precipitan mezclándolas con un antidisolvente. Los procedimientos ejemplares incluyen secado por pulverización, recubrimiento por pulverización (recubrimiento en tambor, recubrimiento en lecho fluidizado, etc.) y precipitación mezclando rápidamente la solución con CO₂ o un antidisolvente. Preferentemente, el procedimiento comprende la retirada del disolvente para proporcionar una solución sólida del compuesto (I) dispersado en el/los polímero(s).

Los disolventes adecuados pueden ser cualquier compuesto orgánico en el que el compuesto (I) y el/los polímero(s) sean mutuamente solubles. Preferentemente, el disolvente es volátil y tiene un punto de ebullición de no más de 150 °C. Una lista no exclusiva de disolventes incluye: alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol e i-butanol; cetonas tales como acetona, metiletilcetona y metil-i-butilcetona; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de propilo; y otros disolventes tales como acetonitrilo, cloruro de metileno, tolueno y 1,1,1-tricloroetano. También se pueden usar disolventes de menor volatilidad tales como dimetilacetamida o dimetilsulfóxido. También se pueden usar mezclas de disolventes, tales como metanol al 50 % y acetona al 50 %. En algunos aspectos, el sistema disolvente comprende agua en combinación con un disolvente orgánico en una proporción de volumen de disolvente orgánico con respecto a agua de aproximadamente 80:20, aproximadamente 85:15, aproximadamente 90:10 o aproximadamente 95:5. Los ejemplos no limitantes de dichos sistemas disolventes incluyen acetona y agua y metanol y agua.

En los procedimientos de secado por pulverización, en un aparato de secado por pulverización, una solución que comprende el compuesto (I) y al menos un polímero se atomiza en pequeñas gotitas y el disolvente se retira rápidamente por evaporación para proporcionar una dispersión sólida amorfa bruta. Típicamente se logra una tasa de evaporación de disolvente rápida manteniendo la presión parcial del disolvente en el aparato de secado por pulverización muy por debajo de la presión de vapor del disolvente a la temperatura de las gotitas de secado a través de (1) mantener la presión en el aparato de secado por pulverización a un vacío parcial (tal como de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,50 atm), (2) mezclar las gotitas de líquido con un gas de secado tibio, o (3) una combinación de las mismas. Los procedimientos de secado por pulverización son conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Perry's Chemical Engineers' Handbook, octava edición, McGraw-Hill, 2007) y el equipo de secado por pulverización está disponible comercialmente tal como Glatt, Freund-Vector y Fitzpatrick. En general, la temperatura y caudal del gas de secado y el tamaño de gotita atomizada se seleccionan para proporcionar partículas de dispersión sólidas amorfas formadas que estén lo suficientemente secas en el momento en que llegan a la pared de cámara del aparato de secado por pulverización de modo que un polvo fino no se adhiera apreciablemente a la pared. El tiempo real para lograr este nivel de sequedad depende, en parte, del tamaño de las gotitas. El diámetro de tamaño de gotita varía en general de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 500 µm, de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 100 µm, de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 50 µm, o de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 25 µm. Típicamente, una gran proporción de superficie-volumen de gotita y una gran fuerza impulsora para la evaporación del disolvente proporcionan tiempos de secado de unos pocos segundos o menos. Se cree que una tasa de secado rápida proporciona una dispersión de fármaco homogénea dentro de la matriz polimérica en comparación con una tasa de secado más lenta en la que se podría producir alguna separación de fases en fases rica en fármaco y rica en polímero. En general, los tiempos de formación de partículas de dispersión sólida amorfa deben ser menores que aproximadamente 100 segundos, menores que aproximadamente 10 segundos o incluso menores que aproximadamente 1 segundo.

En algunos aspectos de la divulgación, la dispersión sólida amorfa se prepara por extrusión por fusión que comprende las etapas de preparar una masa fundida homogénea que comprende el compuesto (I) y uno o más polímeros y solidificar la masa fundida por enfriamiento. En algunos aspectos, la masa fundida puede comprender además uno o más solubilizantes. En general, "fusión" se refiere a una transición de una mezcla de compuesto (I)-polímero a un estado líquido o gomoso en el que el compuesto (I) se distribuye homogéneamente dentro de una matriz del polímero. En la extrusión por fusión, se cree que el/los polímero(s) se funde(n) y el compuesto (I) se disuelve en la masa fundida para formar una solución. La mezcla de componentes por fusión puede tener lugar antes, durante o después de la formación de la masa fundida. Por ejemplo, los componentes se pueden mezclar en primer lugar y a continuación fundirse o mezclarse y fundirse simultáneamente. Típicamente, la masa fundida se homogeneiza para mejorar la eficacia de dispersión del compuesto (I). En algunos aspectos opcionales, el polímero se puede fundir y posteriormente se añade, mezcla y homogeneiza el compuesto (I). La temperatura de fusión es una función de la identidad de la carga de polímero(s) y compuesto (I). En general, la temperatura de fusión es de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 250 °C, de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 180 °C, o de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 140 °C.

El compuesto (I) puede estar en forma de sólido, una solución o dispersión en un disolvente adecuado tal como se

describe en otra parte en el presente documento. Cuando el disolvente está presente, al menos una porción del disolvente se evapora o se expulsa tras la preparación de la masa fundida. Se pueden incluir diversos aditivos en la masa fundida, por ejemplo, reguladores de flujo (por ejemplo, sílice coloidal), lubricantes, espesantes (reellenos), disgregantes, plastificantes, estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes), estabilizantes de luz, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, biocidas) y combinaciones de los mismos.

Los procedimientos y equipos de procesamiento de extrusión por fusión son conocidos en la técnica. Son en particular adecuadas las extrusoras o amasadoras. Las extrusoras adecuadas incluyen extrusoras de un solo tornillo, extrusoras de tornillo entrelazado y extrusoras de múltiples tornillos. En algunos aspectos, la extrusora es una extrusora de tornillos gemelos corrotante o contrarrotante que puede estar equipada opcionalmente con discos de amasado u otros elementos de tornillo para mezclar o dispersar la masa fundida. Las extrusoras se calientan típicamente por un elemento calefactor y/o por una sección revestida a través de la que pasa vapor o aceite calentado para proporcionar al menos una porción de la energía requerida para fundir, mezclar y disolver los componentes. El calor generado por fricción y cizallamiento del material en la extrusora también puede proporcionar una cantidad sustancial de energía a la mezcla y ayudar en la formación de una masa fundida homogénea de los componentes.

La morfología del extrudido de extrusora puede variar de manera adecuada de pastoso a viscoso. En algunos aspectos, antes de la solidificación, el extrudido se puede conformar directamente en comprimidos tales como por una calandria que comprende dos rodillos contrarrotantes con depresiones que coinciden mutuamente en su superficie. Se puede lograr una amplia gama de formas de comprimido usando rodillos con diferentes formas de depresiones. En algunos aspectos, se pueden formar películas usando rodillos que no tienen depresiones en su superficie. En algunos otros aspectos, el extrudido se puede moldear en una conformación deseada por moldeo por inyección. Aún en otros aspectos, el extrudido se puede someter a extrusión de perfil a través de un troquel y cortarse en trozos, antes de la solidificación (corte en caliente) o bien después de la solidificación (corte en frío).

En algunos aspectos, el material de dispersión de sólido amorfo extrudido por fusión se puede moler o triturar en gránulos como se describe en otra parte en el presente documento. A continuación, los gránulos se pueden llenar en cápsulas o se pueden formar comprimidos. Los excipientes de cápsulas y comprimidos reellenos adecuados y procedimientos para su preparación se describen en otra parte en el presente documento.

Las composiciones de DSA de la presente divulgación proporcionan una disolución de base libre del compuesto (I) mejorada en comparación con la base libre del compuesto (I) sola. La disolución de base libre del compuesto (I) formulada en una composición de DSA en tampón acuoso a pH 1 a 37 °C después de 20 minutos es de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 2 mg/ml o de 1 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml. La disolución de base libre del compuesto (I) formulada en una composición de DSA en tampón acuoso a pH 4,5 a 37 °C después de 20 minutos es de al menos 0,1 mg/ml, al menos 0,2 mg/ml, al menos 0,3 mg/ml, o de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 0,35 mg/ml. La disolución de base libre del compuesto (I) formulada en una composición de DSA en tampón acuoso a pH 4,5 a 37 °C después de 20 minutos es de al menos 0,1 mg/ml, al menos 0,2 mg/ml, al menos 0,3 mg/ml, o de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 0,35 mg/ml.

Las composiciones de DSA de la presente divulgación que comprenden además un ácido proporcionan una disolución de base libre del compuesto (I) mejorada a pH de 4 a 5 en comparación con la base libre del compuesto (I) sola. La disolución de base libre del compuesto (I) formulada en una composición de DSA en tampón acuoso a pH 1 a 37 °C después de 20 minutos es de al menos 1,5 mg/ml, al menos 2 mg/ml o de aproximadamente 2 mg/ml a aproximadamente 2,5 mg/ml. La disolución de base libre del compuesto (I) formulada en una composición de DSA en tampón acuoso a pH 4,5 a 37 °C después de 20 minutos es de al menos 1 mg/ml, al menos 1,25 mg/ml, o de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 1,5 mg/ml. La disolución de base libre del compuesto (I) formulada en una composición de DSA en medios de fluido intestinal simulado en ayunas a pH 6,8 a 37 °C después de 60 minutos y después de 180 minutos es de al menos 0,05 mg/ml, o de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 0,08 mg/ml.

Las composiciones de DSA de la presente divulgación proporcionan además una farmacocinética mejorada a pH de 4 a 5 en comparación con la base libre del compuesto (I) sola. Las composiciones de DSA proporcionan una $C_{\text{máx}}$ *in vitro* a pH de 4 a 5 de al menos $C_{\text{máx}}$ 200 μM , al menos 300 μM , al menos 400 μM , al menos 500 μM , al menos 600 μM , al menos 700 μM , al menos 800 μM o al menos 900 μM . Las composiciones de DSA proporcionan un ABC *in vitro* a pH de 4 a 5 de al menos 5000 $\text{h}^*\mu\text{M}$, al menos 10.000 $\text{h}^*\mu\text{M}$, al menos 15.000 $\text{h}^*\mu\text{M}$, al menos 20.000 $\text{h}^*\mu\text{M}$, al menos 25.000 $\text{h}^*\mu\text{M}$ o al menos 25.000 $\text{h}^*\mu\text{M}$. Las composiciones de DSA proporcionan una $C_{\text{máx}}$ *in vitro* a un pH intestinal de al menos 100 μM , al menos 150 μM , al menos 200 μM o al menos 250 μM . Las composiciones de DSA proporcionan un ABC *in vitro* a pH intestinal de al menos 10.000 $\text{h}^*\mu\text{M}$, al menos 15.000 $\text{h}^*\mu\text{M}$, al menos 20.000 $\text{h}^*\mu\text{M}$, al menos 25.000 $\text{h}^*\mu\text{M}$ o al menos 30.000 $\text{h}^*\mu\text{M}$.

Sales del compuesto (I)

En el presente documento se describen solo por referencia sales cristalinas de mesilato, cloruro y sulfato del compuesto (I).

La forma A de sal de mesilato del compuesto (I) se prepara en general por un procedimiento que comprende: (i) formar una solución de forma A de base libre del compuesto (I) en un disolvente adecuado, (ii) combinar la solución con un exceso estequiométrico de ácido metanosulfónico para formar la sal de mesilato del compuesto (I) en solución, (iii) formación de forma A de sal de mesilato del compuesto (I) por cristalización, (iv) aislamiento de la forma A de sal de mesilato del compuesto (I) cristalizado, (v) opcionalmente lavado de la forma A de sal de mesilato del compuesto (I) aislado y (vi) secado. Los disolventes adecuados incluyen disolventes próticos polares tales como metanol, etanol, alcohol isopropílico y ácido acético, disolventes apróticos polares tales como diclorometano ("DCM"), tetrahidrofurano ("THF"), acetato de etilo, acetonitrilo ("ACN"), dimetilformamida ("DMF"), dimetilsulfóxido y acetona, y combinaciones de los mismos. Como se describe en el presente documento, puede ser que el disolvente sea un sistema disolvente que comprenda uno o más disolventes próticos polares y/o apróticos polares y agua. Como se describe en el presente documento, puede ser que el disolvente sea metanol, etanol o alcohol isopropílico. Como se describe en el presente documento, puede ser que el disolvente sea etanol. La concentración de base libre del compuesto (I) en el disolvente es de manera adecuada de aproximadamente 0,05 mmol/ml, aproximadamente 0,1 mmol/ml, aproximadamente 0,15 mmol/ml, aproximadamente 0,2 mmol/ml, aproximadamente 0,25 mmol/ml, aproximadamente 0,3 mmol/ml, aproximadamente 0,4 mmol/ml, aproximadamente 0,5 mmol/ml, aproximadamente 0,6 mmol/ml o aproximadamente 0,7 mmol/ml. La temperatura de disolución es de manera adecuada de aproximadamente 45 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 55 °C, aproximadamente 60 °C, aproximadamente 65 °C o aproximadamente 70 °C. Se añade ácido metanosulfónico en exceso estequiométrico y la proporción molar de base libre del compuesto (I) con respecto a ácido metanosulfónico es de manera adecuada de aproximadamente 1:1,01, aproximadamente 1:1,05, aproximadamente 1:1,1, aproximadamente 1:1,15 o aproximadamente 1:2. Como se describe en el presente documento, puede ser que después de la adición de ácido metanosulfónico, la solución se enfríe a menos de aproximadamente 50 °C, tal como aproximadamente 45 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 35 °C o aproximadamente 30 °C, y se mantenga a esa temperatura tal como durante aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente una hora o más. La solución enfriada se siembra con cristales de forma A de sal de mesilato del compuesto (I) para formar una suspensión densa y se mantiene con agitación durante aproximadamente 30 minutos, aproximadamente una hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas o más. La cantidad de cristal de siembra es de manera adecuada de aproximadamente un 0,5 % en peso, aproximadamente un 1 % en peso, aproximadamente un 2 % en peso, aproximadamente un 3 % en peso, aproximadamente un 4 % en peso o aproximadamente un 5 % en peso en base a la cantidad de base libre del compuesto (I). La mezcla sembrada se enfría a una tasa controlada a aproximadamente 5 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 20 °C o aproximadamente 25 °C, en la que la tasa de enfriamiento es de manera adecuada de aproximadamente 0,05 °C/min, aproximadamente 0,1 °C/min, aproximadamente 0,15 °C/min, aproximadamente 0,2 °C/min, aproximadamente 0,5 °C/min o aproximadamente 1 °C/min. La mezcla enfriada se mantiene con agitación a temperatura durante aproximadamente 1 hora, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 15 horas o aproximadamente un día. Los cristales de forma A de sal de mesilato del compuesto (I) se pueden aislar y recoger de manera adecuada por técnicas de separación sólido-líquido conocidas en la técnica tales como filtración y centrifugación. Los cristales recogidos se pueden secar por técnicas conocidas en la técnica, tales como secado a vacío a una temperatura de menos de aproximadamente 50 °C. Como se describe en el presente documento, puede ser que la cristalización se induzca o promueva por la adición de un antidisolvente a la suspensión densa que comprende la sal de mesilato del compuesto (I) en solución y cristales de siembra de forma A de sal de mesilato del compuesto (I) antes de la etapa de enfriamiento final. La selección de un antidisolvente adecuado se refiere a la identidad del sistema disolvente. Como se describe en el presente documento, puede ser que los antidisolventes adecuados incluyan disolventes no polares, tales como pentano, heptano, hexano y éter dietílico. La cantidad de antidisolvente con respecto a disolvente es de manera adecuada de aproximadamente 0,25:1 v/v, aproximadamente 0,5:1 v/v, aproximadamente 0,75:1 v/v, aproximadamente 1:1 v/v, aproximadamente 1:1,5 v/v, aproximadamente 1:2 v/v, o aproximadamente 1:4. El rendimiento de la base libre de sal de mesilato del compuesto (I) es de manera adecuada mayor que un 90 %.

Como se describe en el presente documento, puede ser que la forma de sal cristalina de mesilato del compuesto (I) descrita en el presente documento sea esencialmente pura. Por ejemplo, como se describe en el presente documento, puede ser que la pureza de sal de mesilato cristalina sea de al menos aproximadamente un 90 %, al menos aproximadamente un 95 %, al menos aproximadamente un 97 %, al menos aproximadamente un 98 %, al menos aproximadamente un 99 %, al menos aproximadamente un 99,2 %, al menos aproximadamente un 99,5 %, al menos aproximadamente un 99,6 %, al menos aproximadamente un 99,7 % o al menos aproximadamente un 99,8 % en peso de una forma monocristalina, pudiendo ser el resto del peso total otras formas cristalinas o amorfas y/u otros compuestos. Como se describe en el presente documento, puede ser que la proporción de equivalente del compuesto (I) con respecto al anión mesilato sea de aproximadamente 1:1.

Como se describe en el presente documento, puede ser que la sal de mesilato cristalina sea esencialmente una forma cristalina de un solo componente o un polimorfo simple. Como se describe en el presente documento, puede ser que la forma cristalina esté esencialmente libre de una forma amorfa del compuesto (I). Como se describe en el presente documento, puede ser que se proporcione una sal de mesilato cristalina del compuesto (I) que tenga un

patrón de XRPD que comprenda uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de diez; o al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis o al menos siete) picos característicos seleccionados de picos con 2θ grados de ángulo de acuerdo con la tabla 4. Como se describe en el presente documento, puede ser que la sal de mesilato cristalina tenga un patrón de XRPD esencialmente como se proporciona en la figura 3B. Como se describe en el presente documento, puede ser que la sal de mesilato cristalina tenga un patrón de XRPD que comprenda uno o más picos (por ejemplo, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis o al menos siete picos) seleccionados de picos con 2θ grados de ángulo de $\pm 0,2$ 2θ grados de ángulo de aproximadamente 3,78, aproximadamente 6,48, aproximadamente 7,91, aproximadamente 9,92, aproximadamente 11,89, aproximadamente 14,26, aproximadamente 15,12, aproximadamente 15,89, aproximadamente 17,24, aproximadamente 18,10, aproximadamente 19,86, aproximadamente 20,55 y aproximadamente 21,41. Como se describe en el presente documento, puede ser que la sal de mesilato cristalina tenga un patrón de XRPD que comprenda uno o más picos (por ejemplo, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis o al menos siete picos) seleccionados de picos expresados en valores de d (Å) de aproximadamente 23,35, aproximadamente 13,63, aproximadamente 11,18, aproximadamente 8,92, aproximadamente 7,44, aproximadamente 6,21, aproximadamente 5,86, aproximadamente 5,58, aproximadamente 5,14, aproximadamente 4,90, aproximadamente 4,47, aproximadamente 4,32 y aproximadamente 4,15.

Como se describe en el presente documento, puede ser que la sal de mesilato cristalina presente dos picos endotérmicos en DSC entre la temperatura ambiente y aproximadamente 300 °C, donde se produzca un primer pico endotérmico entre de aproximadamente 110 °C a aproximadamente 125 °C, entre de aproximadamente 115 °C a aproximadamente 120 °C, o de aproximadamente 117 °C a aproximadamente 118 °C y donde se produzca un segundo pico endotérmico a entre de aproximadamente 210 °C a aproximadamente 225 °C, entre de aproximadamente 214 °C a aproximadamente 219 °C, o de aproximadamente 216 °C a aproximadamente 218 °C. Como se describe en el presente documento, puede ser que la sal de mesilato cristalina tenga un patrón de DSC esencialmente como se proporciona en la figura 7.

Como se describe en el presente documento, puede ser que la sal de mesilato cristalina del compuesto (I) tenga una curva de isoterma de sorción dinámica de vapor ("DVS") que corresponda esencialmente a la curva de isoterma de DVS de la figura 4. Como se describe en el presente documento, puede ser que una sal de mesilato cristalina del compuesto (I) como se describe en el presente documento no presente un cambio de peso significativo (por ejemplo, menos de aproximadamente un 0,05 % en peso, menos de aproximadamente un 0,1 % en peso, menos de aproximadamente un 0,15 % en peso, o menos de aproximadamente un 0,2 % en peso) de aproximadamente un 0 % a aproximadamente un 95 % de humedad relativa.

Como se describe en el presente documento, puede ser que se proporcionen sales de cloruro del compuesto (I). Como se describe en el presente documento, puede ser que la forma A de sal de cloruro del compuesto (I) se prepare, en general, por un procedimiento que comprenda: (i) formar una solución de forma A de base libre del compuesto (I) en un disolvente adecuado, (ii) combinar la solución con un exceso estequiométrico de ácido clorhídrico para formar la sal de cloruro del compuesto (I) en solución, (iii) formación de forma A de sal de cloruro del compuesto (I) por cristalización, (iv) aislamiento de la forma A de sal de cloruro del compuesto (I) cristalizado, (v) opcionalmente lavado de la forma A de sal de cloruro del compuesto (I) aislado y (vi) secado. Los disolventes adecuados incluyen disolventes próticos polares y disolventes apróticos polares como se describe en otra parte en el presente documento. Como se describe en el presente documento, puede ser que el disolvente sea un sistema disolvente que comprenda uno o más disolventes próticos polares y/o apróticos polares y agua. Como se describe en el presente documento, puede ser que el disolvente sea THF o ACN. Como se describe en el presente documento, puede ser que el disolvente sea un sistema disolvente que comprenda tetrahidrofurano y agua, en el que la proporción v/v de THF con respecto a agua sea de aproximadamente 5:1, aproximadamente 10:1, aproximadamente 15:1, aproximadamente 19:1 o aproximadamente 20:1, e intervalos de las mismas. Como se describe en el presente documento, puede ser que el sistema disolvente comprenda THF, agua y ACN. La concentración de base libre del compuesto (I) en el disolvente es de manera adecuada de aproximadamente 0,05 mmol/ml, aproximadamente 0,1 mmol/ml, aproximadamente 0,15 mmol/ml, aproximadamente 0,2 mmol/ml, aproximadamente 0,25 mmol/ml, aproximadamente 0,3 mmol/ml, aproximadamente 0,4 mmol/ml, aproximadamente 0,5 mmol/ml, aproximadamente 0,6 mmol/ml o aproximadamente 0,7 mmol/ml. La temperatura de disolución es de manera adecuada de aproximadamente 20 °C, aproximadamente 25 °C, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 35 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 45 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 55 °C, aproximadamente 60 °C, aproximadamente 65 °C, o aproximadamente 70 °C. Se añade HCl en exceso estequiométrico y la proporción molar de base libre del compuesto (I) con respecto a HCl es de manera adecuada de aproximadamente 1:1,01, aproximadamente 1:1,05, aproximadamente 1:1,1, aproximadamente 1:1,15 o aproximadamente 1:2. El HCl es de manera adecuada aproximadamente 0,1 M, aproximadamente 0,20 M, aproximadamente 0,3 M o aproximadamente 0,4 M. Como se describe en el presente documento, puede ser que el HCl se prepare diluyendo HCl concentrado con el disolvente usado para disolver la base libre del compuesto (I) (por ejemplo, THF). Como se describe en el presente documento, puede ser que el HCl se prepare diluyendo HCl concentrado con etanol. Como se describe en el presente documento, puede ser que después de la adición de HCl, la solución se enfríe a menos de aproximadamente 50 °C, tal como aproximadamente 45 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 35 °C o aproximadamente 30 °C, y se

- mantenga a esa temperatura tal como durante aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente una hora o más. La solución se siembra con cristales de forma A de sal de cloruro del compuesto (I) para formar una suspensión densa. La cantidad de cristal de siembra es de manera adecuada de aproximadamente un 0,5 % en peso, aproximadamente un 1 % en peso, aproximadamente un 2 % en peso, aproximadamente un 3 % en peso, aproximadamente un 4 % en peso o aproximadamente un 5 % en peso en base a la cantidad de base libre del compuesto (I). Como se describe en el presente documento, puede ser que la solución se siembre y cristalice a una temperatura de aproximadamente 5 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 20 °C, aproximadamente 25 °C o aproximadamente 25 °C. La mezcla enfriada se mantiene con agitación a temperatura durante aproximadamente 10 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente un día, aproximadamente 2 días o más. Los cristales de forma A de sal de cloruro del compuesto (I) se pueden aislar y recoger de manera adecuada por técnicas de separación sólido-líquido conocidas en la técnica tales como filtración y centrifugación. Los cristales recogidos se pueden secar por técnicas conocidas en la técnica, tales como secado a vacío a una temperatura de menos de aproximadamente 50 °C. Como se describe en el presente documento, puede ser que la cristalización se pueda inducir o promover por la adición de un antidisolvente a la suspensión densa que comprende la sal de cloruro del compuesto (I) en solución y cristales de siembra de forma A de sal de cloruro del compuesto (I) antes de la etapa de enfriamiento final. La selección de un antidisolvente adecuado se refiere a la identidad del sistema disolvente. Como se describe en el presente documento, puede ser que los antidisolventes adecuados incluyan disolventes no polares, tales como pentano, heptano, hexano y éter dietílico. La cantidad de antidisolvente con respecto a disolvente es de manera adecuada de aproximadamente 0,25:1 v/v, aproximadamente 0,5:1 v/v, aproximadamente 0,75:1 v/v, aproximadamente 1:1 v/v, aproximadamente 1:1,5 v/v, aproximadamente 1:2 v/v, o aproximadamente 1:4. El rendimiento de la base libre de sal de cloruro del compuesto (I) es de manera adecuada mayor que un 90 %.
- Las sales de tipo A de cloruro del compuesto (I) descritas en el presente documento por referencia proporcionan una disolución mejorada a pH de 4 a 5 en comparación con la base libre del compuesto (I). Al menos un 50 por ciento en peso de la sal de mesilato se disuelve en un medio acuoso a pH 4,5 a 37 °C en 10 minutos y al menos un 80 por ciento en peso de la sal de mesilato se disuelve en el medio acuoso a pH 4,5 a 37 °C en 30 minutos.
- Puede ser que la forma de sal de cloruro del compuesto (I) descrita en el presente documento sea esencialmente pura. Por ejemplo, puede ser que la pureza de sal de cloruro cristalina sea de al menos aproximadamente un 90 %, al menos aproximadamente un 95 %, al menos aproximadamente un 97 %, al menos aproximadamente un 98 %, al menos aproximadamente un 99 %, al menos aproximadamente un 99,2 %, al menos aproximadamente un 99,5 %, al menos aproximadamente un 99,6 %, al menos aproximadamente un 99,7 % o al menos aproximadamente un 99,8 % en peso de una forma monocristalina, pudiendo ser el resto del peso total otras formas cristalinas o amorfas y/u otros compuestos. Como se describe en el presente documento, puede ser que la proporción de equivalente del compuesto (I) con respecto al anión cloruro sea de aproximadamente 1:1. Como se describe en el presente documento, puede ser que la sal de cloruro cristalina sea esencialmente una forma cristalina de un solo componente o un polimorfo simple. Como se describe en el presente documento, puede ser que la forma cristalina esté esencialmente libre de una forma amorfa del compuesto (I). Como se describe en el presente documento, puede ser que la sal de cloruro del compuesto (I) cristalina tenga un patrón de XRPD esencialmente como se proporciona en la figura 28 y/o la figura 29. Como se describe en el presente documento, puede ser que la sal de cloruro cristalina tenga un patrón de XRPD que comprenda uno o más picos (por ejemplo, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis o al menos siete picos) seleccionados de picos con 2θ grados de ángulo $\pm 0,2$ 2θ grados de ángulo de aproximadamente 3,97, aproximadamente 6,83, aproximadamente 7,92, aproximadamente 10,46, aproximadamente 11,87, aproximadamente 14,21, aproximadamente 15,79 y aproximadamente 19,76.
- Como se describe en el presente documento, puede ser que se proporcionen sales de sulfato del compuesto (I). Como se describe en el presente documento, puede ser que la forma A de sal de sulfato del compuesto (I) se prepare, en general, por un procedimiento que comprenda: (i) formar una solución de forma A de base libre del compuesto (I) en un disolvente adecuado, (ii) combinar la solución con un exceso estequiométrico de ácido sulfúrico para formar la sal de sulfato del compuesto (I) en solución, (iii) formación de forma A de sal de sulfato del compuesto (I) por cristalización, (iv) aislamiento de la forma A de sal de sulfato del compuesto (I) cristalizado, (v) opcionalmente lavado de la forma A de sal de sulfato del compuesto (I) aislado y (vi) secado. Los disolventes adecuados incluyen disolventes próticos polares y disolventes apróticos polares como se describe en otra parte en el presente documento. Como se describe en el presente documento, puede ser que el disolvente para la disolución de base libre del compuesto (I) sea DCM y la cristalización se realice en un sistema disolvente que comprenda DCM y ACN. La concentración de base libre del compuesto (I) en el disolvente es de manera adecuada de aproximadamente 0,05 mmol/ml, aproximadamente 0,1 mmol/ml, aproximadamente 0,15 mmol/ml, aproximadamente 0,2 mmol/ml, aproximadamente 0,25 mmol/ml, aproximadamente 0,3 mmol/ml, aproximadamente 0,4 mmol/ml, aproximadamente 0,5 mmol/ml, aproximadamente 0,6 mmol/ml o aproximadamente 0,7 mmol/ml. La temperatura de disolución es de manera adecuada de aproximadamente 15 °C, aproximadamente 20 °C, aproximadamente 25 °C, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 35 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 45 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 55 °C, aproximadamente 60 °C, aproximadamente 65 °C o aproximadamente 70 °C. Como se describe en el presente

documento, puede ser que la disolución se realice a de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 30 °C (temperatura ambiente). Se añade H₂SO₄ en una cantidad estequiométrica para la preparación de la sal de monosulfato, y la proporción molar de base libre del compuesto (I) con respecto a H₂SO₄ es de manera adecuada de aproximadamente 1:1,01, aproximadamente 1:1,05, aproximadamente 1:1,1, aproximadamente 1:1,15 o aproximadamente 1:1,2. El H₂SO₄ es de manera adecuada aproximadamente 0,1 M, aproximadamente 0,20 M, aproximadamente 0,3 M o aproximadamente 0,4 M. Como se describe en el presente documento, puede ser que el H₂SO₄ se prepare diluyendo H₂SO₄ concentrado con el disolvente usado para disolver la base libre del compuesto (I) (por ejemplo, DCM). Como se describe en el presente documento, puede ser que después de la adición de H₂SO₄, la solución que comprende el sulfato del compuesto (I) se caliente a más de 30 °C, tal como a aproximadamente 35 °C o aproximadamente 40 °C, después de esto la solución se siembra con cristales de forma A de sal de sulfato del compuesto (I) para formar una suspensión densa. La cantidad de cristal de siembra es de manera adecuada de aproximadamente un 1 % en peso, aproximadamente un 3 % en peso, aproximadamente un 5 % en peso, aproximadamente un 10 % en peso en base a la cantidad de base libre del compuesto (I). Como se describe en el presente documento, puede ser que antes de la adición de cristal de siembra se pueda añadir una primera porción de un antidisolvente a la solución de sulfato del compuesto (I). Como se describe en el presente documento, puede ser que el antidisolvente sea ACN y la cantidad de solución de sulfato del compuesto (I) con respecto al antidisolvente sea de aproximadamente 1:1 v/v, aproximadamente 1,5:1 v/v, aproximadamente 2:1 v/v, aproximadamente 2,5:1 v/v o aproximadamente 3:1 v/v. Después de la adición de semillas, se añade antidisolvente a la suspensión densa durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 hora, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 12 horas o aproximadamente 18 horas. La cantidad de solución de sulfato del compuesto (I) con respecto al antidisolvente es de aproximadamente 1:2 v/v, aproximadamente 1:3 v/v, aproximadamente 1:4 v/v, aproximadamente 1:5 v/v, aproximadamente 1:6 v/v, aproximadamente 1:7 v/v, aproximadamente 1:8 v/v, aproximadamente 1:9 v/v o aproximadamente 1:10 v/v. Después de la adición del antidisolvente, la suspensión densa se enfría a menos de 30 °C, tal como aproximadamente 25 °C, aproximadamente 20 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 10 °C o aproximadamente 5 °C durante un periodo de tiempo de aproximadamente 0,5 horas, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas o aproximadamente 6 horas, o más, y se mantiene a temperatura durante aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas o más. Los cristales de forma A de sal de sulfato del compuesto (I) se pueden aislar y recoger de manera adecuada por técnicas de separación sólido-líquido conocidas en la técnica tales como filtración y centrifugación. Los cristales recogidos se pueden secar por técnicas conocidas en la técnica, tales como secado a vacío a una temperatura de menos de aproximadamente 60 °C. El rendimiento de la base libre de sal de sulfato del compuesto (I) es de manera adecuada mayor que un 90 %.

Como se describe en el presente documento, puede ser que la forma de sal de sulfato del compuesto (I) proporcionada en el presente documento sea esencialmente pura. Por ejemplo, puede ser que la pureza de sal de sulfato cristalina sea de al menos aproximadamente un 90 %, al menos aproximadamente un 95 %, al menos aproximadamente un 97 %, al menos aproximadamente un 98 %, al menos aproximadamente un 99 %, al menos aproximadamente un 99,2 %, al menos aproximadamente un 99,5 %, al menos aproximadamente un 99,6 %, al menos aproximadamente un 99,7 % o al menos aproximadamente un 99,8 % en peso de una forma monocristalina, pudiendo ser el resto del peso total otras formas cristalinas o amorfas y/u otros compuestos. Como se describe en el presente documento, puede ser que la proporción de equivalente del compuesto (I) con respecto al anión sulfato sea de aproximadamente 1:1. Como se describe en el presente documento, puede ser que la sal de sulfato del compuesto (I) cristalina sea esencialmente una forma cristalina de un solo componente o un polimorfo simple. Como se describe en el presente documento, puede ser que la forma cristalina esté esencialmente libre de una forma amorfa del compuesto (I). Como se describe en el presente documento, puede ser que la sal de sulfato del compuesto (I) cristalina tenga un patrón de XRPD esencialmente como se proporciona en la figura 30. Como se describe en el presente documento, puede ser que la sal de sulfato cristalina tenga un patrón de XRPD que comprenda uno o más picos (por ejemplo, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis o al menos siete picos) seleccionados de picos con 2 θ grados de ángulo $\pm 0,2$ 2 θ grados de ángulo de 3,72, 5,17, 10,34, 11,53, 13,76, 14,71, 15,06, 16,29, 18,28 y 19,74. Como se describe en el presente documento, puede ser que la sal de sulfato del compuesto (I) cristalina presente tres picos endotérmicos en DSC entre la temperatura ambiente y aproximadamente 300 °C, donde se produce un primer pico endotérmico entre de aproximadamente 130 °C a aproximadamente 145 °C, entre de aproximadamente 136 °C a aproximadamente 140 °C, o de aproximadamente 137 °C a aproximadamente 139 °C; donde se produce un segundo pico endotérmico a entre de aproximadamente 210 °C a aproximadamente 225 °C, entre de aproximadamente 214 °C a aproximadamente 219 °C, o de aproximadamente 216 °C a aproximadamente 218 °C; y en el que se produce un tercer pico endotérmico a entre de aproximadamente 265 °C a aproximadamente 280 °C, entre de aproximadamente 270 °C a aproximadamente 275 °C, o de aproximadamente 271 °C a aproximadamente 273 °C.

Composiciones para su uso en procedimientos de tratamiento

Las composiciones de forma farmacéutica de la presente divulgación son útiles para tratar a un paciente humano o animal que padece una enfermedad o trastorno que surge del crecimiento, función o comportamiento celular anómalo asociado con la cinasa Btk tal como trastornos inmunitarios, cáncer, cardiovascularopatía, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/función endocrina. Los pacientes que padecen dicha enfermedad o

trastorno se pueden tratar por tanto por un procedimiento que comprende la administración a los mismos de una cantidad terapéutica de una composición de forma farmacéutica de la presente divulgación. De este modo, la afección del paciente se puede mejorar.

5 Las composiciones de forma farmacéutica de la presente divulgación se pueden dosificar y administrar en cantidades, concentraciones, programas, ciclos, vehiculos y vía de administración, consecuentes con la buena práctica médica. Los factores para su consideración en este contexto incluyen el trastorno particular que se está
10 tratando, el mamífero particular al que se está tratando, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de suministro del agente, el procedimiento de administración, la programación de la administración y otros factores conocidos por los médicos. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto que se va a administrar se regirá por dichas consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para mejorar o
15 tratar el trastorno indicado. En general, como propuesta general, la cantidad farmacéuticamente eficaz inicial del compuesto (I) está en el intervalo de desde aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día o de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día en base al peso corporal del paciente.

Las composiciones de forma farmacéutica de la presente divulgación son útiles para tratar enfermedades o afecciones como artritis, tales como artritis reumatoide, artritis monoarticular, artrosis, artritis gotosa, espondiloartritis; enfermedad de Behçet; sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gramnegativa, sepsis grampositiva y síndrome del choque tóxico; síndrome de lesión multiorgánica después de septicemia, traumatismo o hemorragia; trastornos oftálmicos, tales como conjuntivitis alérgica, conjuntivitis primaveral, uveítis y oftalmopatía asociada a tiroides; granuloma eosinófilo; trastornos pulmonares o respiratorios, tales como asma, bronquitis crónica, rinitis alérgica, SDRA, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), silicosis, sarcoidosis pulmonar, pleuritis, alveolitis, vasculitis, enfisema, neumonía, bronquiectasia y toxicidad del oxígeno pulmonar; lesión por reperfusión del miocardio, cerebro o extremidades; fibrosis, tal como fibrosis quística; formación de queloides o formación de tejido cicatricial; aterosclerosis; enfermedades autoinmunitarias, tales como lupus eritematoso sistémico (LES), tiroiditis autoinmunitaria, esclerosis múltiple, algunas formas de diabetes, y síndrome de Reynaud; y trastornos de rechazo de trasplante, tales como EICH y rechazo de aloinjerto; glomerulonefritis crónica; enfermedades intestinales inflamatorias, tales como enfermedad intestinal inflamatoria crónica (EIIIC), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y enterocolitis necrosante; dermatosis inflamatorias tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, psoriasis o urticaria; fiebre y mialgias debidas a infección; trastornos inflamatorios del sistema nervioso central o periférico, tales como meningitis, encefalitis y lesión en cerebro o médula espinal debida a traumatismo leve, síndrome de Sjögren; enfermedades que implican diapedesis leucocitaria; hepatitis alcohólica; neumonía bacteriana; enfermedades mediadas por complejos antígeno-anticuerpo; choque hipovolémico; diabetes *mellitus* de tipo I; hipersensibilidad aguda y retardada; estados de enfermedad debidos a discrasia leucocitaria y metástasis; lesión térmica; síndromes asociados a transfusión de granulocitos; y toxicidad inducida por citocinas.

En algunos aspectos, las enfermedades o afecciones tratables son inflamación sistémica y local, artritis, inflamación relacionada con la supresión inmunitaria, rechazo de trasplante de órganos, alergias, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, dermatitis, asma, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, esclerodermia/esclerosis sistémica, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), vasculitis por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y psoriasis. En algunos aspectos particulares, la enfermedad o afección se selecciona de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica.

Las composiciones de forma farmacéutica de la presente divulgación también son útiles para tratar cáncer seleccionado de mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículos, aparato genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM), carcinoma microcítico, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y conductos biliares, carcinoma de riñón, pancreático, trastornos mielocíticos, linfoma, tricoleucocitos, cavidad bucal, naso-faríngeo, faringe, labio, lengua, boca, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, leucemia hodgkiniana, bronquios, tiroides, hígado y conductillo biliar intrahepático, hepatocelular, gástrico, glioma/glioblastoma, endometrial, melanoma, riñón y pelvis renal, vejiga urinaria, cuerpo uterino, cuello uterino, mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica, leucemia linfática crónica (LLC), leucemia mielocítica, cavidad oral y faringe, linfoma no hodgkiniano, melanoma y adenoma de colon vellosos.

En algunos aspectos de la divulgación, se proporciona un artículo de fabricación, o "kit", que comprende un recipiente que contiene una composición de forma farmacéutica de la presente divulgación útil para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos anteriormente. El kit puede comprender además una ficha técnica o prospecto del envase en o asociado con el recipiente. El término "prospecto del envase" se usa para referirse a las instrucciones incluidas habitualmente en los envases comerciales de los productos terapéuticos que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias en

relación con el uso de dichos productos terapéuticos. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, envases alveolados, etc. El recipiente se puede formar a partir de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. La ficha técnica o prospecto de envase indica que la composición de forma farmacéutica se usa para tratar la afección de elección, tal como artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico o nefritis lúpica. La ficha técnica o prospecto del envase también pueden indicar que la composición de forma farmacéutica se puede usar para tratar otros trastornos.

El kit puede comprender además instrucciones para la administración de las composiciones de forma farmacéutica de la presente divulgación y, si está presente, una segunda formulación farmacéutica como se describe en otra parte en el presente documento. Por ejemplo, el kit puede comprender además instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de la primera y segunda composiciones farmacéuticas a un paciente que lo necesita.

En otro aspecto, los kits pueden proporcionar varias dosificaciones unitarias. Dichos kits pueden incluir una tarjeta que tenga las dosificaciones orientadas en el orden de su uso pretendido. Un ejemplo de dicho kit es un "envase alveolado". Los envases alveolados son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para envasar formas farmacéuticas unitarias. Si se desea, se puede proporcionar una ayuda de recuerdo, por ejemplo, en forma de números, letras u otras marcas o con un encarte de calendario que designe los días en el programa de tratamiento en los que se pueden administrar las dosificaciones.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica como se describe en el presente documento para su uso para tratar una afección seleccionada de trastornos inmunitarios, cáncer, cardiovascularopatía, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos en un paciente aclorhídrico.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica como se describe en el presente documento para su uso para tratar una afección seleccionada de inflamación sistémica y local, artritis, inflamación relacionada con la supresión inmunitaria, rechazo de trasplante de órganos, alergias, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, dermatitis, asma, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, esclerodermia/esclerosis sistémica, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), vasculitis por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y psoriasis.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica como se describe en el presente documento para su uso para tratar una afección seleccionada de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica como se describe en el presente documento para su uso para tratar una afección que es un cáncer seleccionado de mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículos, aparato genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM), carcinoma microcítico, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y conductos biliares, carcinoma de riñón, pancreático, trastornos mielocíticos, linfoma, tricoleucocitos, cavidad bucal, naso-faríngeo, faringe, labio, lengua, boca, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, leucemia hodgkiniana, bronquios, tiroides, hígado y conductillo biliar intrahepático, hepatocelular, gástrico, glioma/glioblastoma, endometrial, melanoma, riñón y pelvis renal, vejiga urinaria, cuerpo uterino, cuello uterino, mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica, leucemia linfática crónica (LLC), leucemia mielocítica, cavidad oral y faringe, linfoma no hodgkiniano, melanoma y adenoma de colon vellosos.

Politerapia y kits

Las composiciones de forma farmacéutica de la presente divulgación se pueden emplear solas o en combinación con un agente terapéutico adicional para el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento, tal como inflamación o un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo, cáncer). El agente terapéutico adicional puede ser un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, agente quimioterápico, un potenciador de la apoptosis, un factor neurotrópico, un agente para tratar una cardiovascularopatía, un agente para tratar una hepatopatía, un agente antivírico, un agente para tratar trastornos sanguíneos, un agente para tratar la diabetes y un agente para tratar trastornos de la inmunodeficiencia. El segundo agente terapéutico puede ser un agente antiinflamatorio AINE. El segundo agente terapéutico puede ser un agente quimioterápico. El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o pauta posológica tiene preferentemente actividades complementarias al compuesto (I), de modo que no se ven afectados de forma adversa entre sí. Dichos compuestos están presentes de manera adecuada en combinación en cantidades que son eficaces para el propósito destinado.

La politerapia se puede administrar en una pauta simultánea o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación se puede dosificar en dos o más administraciones. La administración combinada incluye la coadministración, usando formulaciones separadas o una única formulación farmacéutica, y la administración consecutiva en cualquier orden, en la que preferentemente existe un periodo de tiempo durante el que ambos (o todos los) agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas. Las dosificaciones adecuadas para cualquiera de los agentes coadministrados anteriores son las usadas actualmente y se pueden reducir debido a la acción combinada (sinergia) de los agentes terapéuticos adicionales.

La politerapia puede ser sinérgica de modo que el efecto logrado cuando los ingredientes activos usados conjuntamente es mayor que la suma de los efectos que resultan de usar los compuestos por separado. Se puede conseguir un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos se: (1) administran o suministran simultáneamente; (2) administran alternativamente o en paralelo; o (3) por alguna otra pauta. Cuando se administra en tratamiento alternante, se puede lograr un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o suministran secuencialmente. En general, durante el tratamiento alternante, se administra secuencialmente una dosificación eficaz de cada ingrediente activo, es decir, en serie, mientras que, en la politerapia, las dosificaciones eficaces de dos o más ingredientes activos se administran conjuntamente.

En la politerapia, un kit puede comprender (a) un primer recipiente con una composición de forma farmacéutica de la presente divulgación y, opcionalmente, (b) un segundo recipiente con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo para la coadministración con las composiciones de forma farmacéutica de la presente divulgación. En dichos aspectos, el kit puede comprender un recipiente para contener las composiciones separadas, tal como un frasco dividido o un envase de hoja metálica dividido, sin embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas dentro de un único recipiente no dividido. Típicamente, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es, en particular, ventajosa cuando los componentes separados se administran preferentemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), se administran en diferentes intervalos de dosificación o cuando se desea la valoración de los componentes individuales de la combinación por el médico prescriptor.

Ejemplos

A menos que se indique de otro modo, el análisis *in vitro* de la disolución de estómago e intestino delgado se realizó en un aparato de dos fases. En la primera fase, se usó un primer recipiente agitado para simular la disolución en el estómago. La disolución del estómago se mide de manera adecuada a 37 °C a pH normal (aproximadamente pH 1), pH de estómago aclorhídrico (en el intervalo de desde aproximadamente 4 a aproximadamente 6), o a un pH intermedio por selección de 500 ml de un medio que tiene un pH deseado, tal como 1 o 4,5, y con tiempos de muestreo típicos de 5, 15 y 25 minutos. Después de un tiempo de disolución de 30 minutos, el contenido se transfirió a un recipiente agitado de segunda fase usado para simular el intestino delgado que contenía 1000 ml de un tampón de fluido intestinal simulado en ayunas (FaSSIF) a 37 °C que tiene un pH de 6,5 con tiempos de muestreo típicos de 35, 45, 60, 90, 120, 180 y 240 minutos.

A menos que se indique de otro modo, los patrones de XRPD se adquirieron en un difractorómetro PANalytical Empyrean (Almelo, Países Bajos). Las muestras se aplanaron con cuidado sobre un portamuestras con inserción de silicona de fondo cero. Se usó un intervalo de barrido de 2 θ continuo de 3° a 40° con una fuente de radiación K α de Cu (λ de 1,54056 Å) y una potencia de generador de 45 kV y 40 mA. Se usó un tamaño de paso de 2 θ de 0,0167 grados/paso con un tiempo de paso de 17,780 segundos/paso. Los experimentos se realizaron a temperatura ambiente y a humedad ambiental.

A menos que se indique de otro modo, los termogramas de DSC se adquirieron usando un calorímetro de barrido diferencial Q2000/Q200 de TA Instruments (New Castle, DE, EE. UU.). La muestra se pesó directamente en un tambor de DSC de aluminio. Se usó la configuración de tambor cerrado. A menos que se indique de otro modo, la temperatura se aumentó de 25 °C a 300 °C a una tasa de 10 °C/min.

A menos que se indique de otro modo, los termogramas de TGA se adquirieron usando un analizador termogravimétrico Q5000/Q500 de TA Instruments (New Castle, DE, EE. UU.). Las muestras se pesaron en el tambor. A menos que se indique de otro modo, la temperatura se aumentó de temperatura ambiente a 300 °C a una tasa de 10 °C/min.

A menos que se indique de otro modo, las DVS se adquirieron usando procedimientos estándar en un tipo DVS Intrinsic 1 de Surface Measurement Systems Ltd. (Alperton, Middlesex, Reino Unido). La ejecución isoterma estándar es un ciclo que comienza a humedad relativa ("HR") de un 0 % a un 95 % de HR a intervalos de 10 %, seguido de secado hasta 0 % de HR a intervalos de 10 % de HR (intervalo de 5 % entre 90 % y 95 % de HR).

Ejemplo 1: tipo A de polimorfo cristalino de mesilato del compuesto (I) (referencia)

El material de partida de base libre del compuesto (I) se preparó como se describe en el documento US 8.716.274 B2. El material de partida del compuesto (I) se caracterizó por XRPD frente a un patrón de tipo A de base libre del

compuesto (I). Los resultados de XRPD se presentan en la figura 1 y muestran que el material de base libre de partida es de tipo A y se ajusta al patrón de tipo A de base libre del compuesto (I). Los datos de TGA y DSC se presentan en la figura 2. Los datos de TGA muestran una pérdida de peso de hasta un 0,9 % hasta 250 °C y una fuerte endotermia de fusión con 278,6 °C con un inicio a 276,4 °C.

5 En un primer experimento para preparar el polimorfo A de sal de mesilato del compuesto (I), se combinaron 100 mg (aproximadamente 0,15 mmol) de tipo A de base libre del compuesto (I) con 15,7 mg (aproximadamente 0,16 mmol) de ácido metanosulfónico en un vial de 5 ml. Se añadió 1 ml de etanol al vial y se agitó (750 rpm, magnéticamente) a 50 °C para obtener una solución transparente. La solución se enfrió hasta 40 °C y se mantuvo a 40 °C durante 10 minutos. Se añadieron aproximadamente 3 mg de tipo A de sal de mesilato del compuesto (I) y la mezcla se mantuvo a 40 °C durante 60 minutos. La mezcla se enfrió hasta 20 °C a una tasa de 0,1 °C/minuto y se mantuvo a 20 °C durante 10 horas. A continuación, se aislaron los sólidos por centrifugación a 10.000 rpm y a continuación se secaron a vacío a temperatura ambiente. Los sólidos secos se recogieron para proporcionar 106,9 mg del tipo A de polimorfo de mesilato del compuesto (I) para un rendimiento de un 93,4 %. El patrón de XRPD para el tipo A de mesilato del compuesto (I) preparado en comparación con el patrón de tipo A de mesilato del compuesto (I) se presenta en la figura 3. Los datos de picos de XRPD para el tipo A de base libre del compuesto (I) se enumeran en la tabla 1.

Tabla 1: datos de XRPD de tipo A de base libre del compuesto (I)

Pos. [°2θ]	Altura [cm]	FWHM izq. [°2θ]	espacio d [Å]	Int. rel. [%]
3,521	2654,204	0,0640	25,097	100,00
10,402	437,958	0,0896	8,505	16,50
11,897	529,705	0,0768	7,439	19,96
12,321	546,315	0,0768	7,184	20,58
13,900	308,870	0,0895	6,371	11,64
15,158	510,903	0,1023	5,845	19,25
15,978	600,566	0,0895	5,547	22,63
16,757	423,526	0,0768	5,291	15,96
17,368	340,268	0,0895	5,106	12,82
17,878	60,536	0,2047	4,961	2,28
18,920	774,691	0,1151	4,691	29,19
19,751	99,957	0,1023	4,495	3,77
20,557	163,682	0,1023	4,321	6,17
20,814	171,119	0,1023	4,268	6,45
21,490	605,213	0,1151	4,135	22,80
21,998	278,325	0,1279	4,041	10,49
23,644	92,851	0,1023	3,763	3,50

25 En un segundo experimento para preparar el polimorfo A de sal de mesilato del compuesto (I), se preparó una solución madre ácida de ácido metanosulfónico en etanol añadiendo 3,037 g (aproximadamente 31,6 mmol) de ácido metanosulfónico a 100 ml de etanol y agitando en vórtex. La solución madre ácida se almacenó a temperatura ambiente hasta su uso. Se combinó el tipo A de base libre del compuesto (I) (20,0 g, aproximadamente 30,1 mmol) con 100 ml de etanol en un cristalizador revestido de tres bocas de 500 ml con un agitador de tipo ancla elevado de 2 rastras y se agitó a 50 °C a 350 rpm. La solución madre ácida se mezcló con el contenido del cristalizador en 20 minutos para proporcionar una solución marrón. La solución se enfrió hasta 40 °C y se mantuvo a 40 °C durante 20 minutos. Se añadieron a la solución cristales de siembra de tipo A de mesilato del compuesto (I) (0,2 g). Los cristales de siembra se disolvieron después de 10 minutos. La solución se enfrió además hasta 35 °C y se mantuvo a 35 °C durante 30 minutos. Se añadieron cristales de siembra de tipo A de mesilato del compuesto (I) (0,8 g) a la solución, después de esto la solución se volvió turbia. La mezcla se mantuvo a 35 °C durante 1 hora. En 12 horas, se cargaron 100 ml de n-heptano en el cristalizador y después de esto se mantuvo a 35 °C durante 2 horas. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 20 °C y se mantuvo a 20 °C durante 3 horas. El contenido del cristalizador se recogió por filtración y se secó a 40 °C durante 15 horas. El procedimiento proporcionó 24,0 g de sólidos de tipo A de mesilato del compuesto (I) con un rendimiento del 92,8 %.

40 El producto después del secado contenía un 5,9 % de etanol residual, posiblemente debido a la naturaleza de la estructura del canal que redujo la eficacia del secado a vacío. Considerando las propiedades observadas de la estructura del canal propuesta, se establecieron experimentos de almacenamiento en diferentes atmósferas húmedas para evaluar la posibilidad de reemplazar etanol por agua. Como se resume en la tabla 2 a continuación, después de la exposición en condiciones ambientales (TA/26 % de HR) y TA/57 % de HR (controlada por solución

acuosa saturada de NaBr) durante 24 horas, se observó una disminución significativa tanto de etanol como de *n*-heptano, indicando que el secado húmedo, a TA/(de aproximadamente un 25 % de HR a aproximadamente un 55 % de HR), puede ser eficaz para la retirada de etanol. En la tabla 2, "TGA" se refiere a análisis termográfico, "KF" se refiere a Karl Fisher, "EtOH" se refiere a etanol con resultados informados en ppm y "n-Hep" se refiere a *n*-heptano con resultados informados en ppm, "Húm." se refiere a humedad.

Tabla 2

ID de muestra	Descripción	Escala	Disolventes residuales		Pérdida de peso (TGA)	Húm. (KF)
			EtOH	n-Hep		
1	Mesilato inicial (secado a vacío a 40 °C durante 15 h)	24 g	58.644	719	7,6 %	ND
2	Mesilato expuesto a TA/26 % de HR durante 24 h)	23 g	1101	1,4	9,3 %	9,6 %
3	Mesilato expuesto a TA/57 % de HR durante 24 h)	0,1 g	146	6,8	ND	ND

Se analizó el producto de tipo A de mesilato del compuesto (I) por DVS con los resultados informados en la figura 4. Sin quedar vinculado a ninguna teoría en particular, como se muestra en la figura 4, la protuberancia observada a 25 °C/80 % de HR se puede haber provocado por el reemplazo de disolvente orgánico residual por agua. Los resultados de XRPD para el producto antes y después de DVS se presentan en la figura 5, donde no se observaron cambios significativos en la forma sólida. Sin quedar vinculado a ninguna teoría en particular, se cree que los resultados de XRPD de la figura 5 indican una estructura de canal probable para el producto de tipo A de mesilato del compuesto (I).

Se analizó el producto de tipo A de mesilato del compuesto (I) y los resultados se informan en la tabla 3, donde "PLM" se refiere a microscopía de luz polarizada; "XRPD" se refiere a difracción de rayos X en polvo; "RMN" se refiere a resonancia magnética nuclear; "HPLC" se refiere a cromatografía de líquidos de alta presión; y "CG" se refiere a cromatografía de gases. En detalle adicional, se obtuvo un producto similar a aguja que se ajustaba al tipo A de mesilato, según la comparación del patrón de XRPD en la figura 6. Los datos de TGA mostraron una pérdida de peso de un 9,3 % hasta 140 °C, y se observaron dos endotermas a 117,4 °C y 216,9 °C (temperatura máxima) en DSC (figura 7). Los resultados de RMN de ¹H en la figura 8 indican una estequiometría de 1,00 para el tipo A de mesilato del compuesto (I) preparado de nuevo. Los datos de picos de XRPD para el tipo A de sal de mesilato del compuesto (I) se enumeran en la tabla 4.

Tabla 3

Prueba	Resultados
Aspecto	Polvo beis
Morfología por PLM	Aglomeración con cristales finos
Forma cristalina por XRPD	Tipo A de mesilato del compuesto (I)
Pérdida de peso por TGA (%)	9,3 (hasta 140 °C)
Endotermia por DSC (pico, °C)	117,4, 216,9
Proporción estequiométrica por RMN de ¹ H	1,00
Contenido en agua por KF (%)	9,6
Pureza HPLC (% de área)	100,0
Disolvente residual por CG (ppm)	EtOH: 1101,5; n-heptano: 1,4

Tabla 4: datos de XRPD de tipo A de sal de mesilato del compuesto (I)

Pos. [°2θ]	Altura [cm]	FWHM izq. [°2θ]	espacio d [Å]	Int. rel. [%]
3,784	450,122	0,1535	23,348	68,01
6,483	510,820	0,06400	13,634	77,18
7,907	91,077	0,1535	11,182	13,76
9,918	661,835	0,06400	8,918	100,00
11,894	193,626	0,1023	7,441	29,26
14,263	257,280	0,06400	6,210	38,87

ES 3 022 188 T3

Pos. [°2θ]	Altura [cm]	FWHM izq. [°2θ]	espacio d [Å]	Int. rel. [%]
15,116	107,182	0,1535	5,861	16,19
15,885	398,986	0,07675	5,579	60,28
17,236	39,588	0,5117	5,145	5,98
18,100	96,738	0,2047	4,901	14,62
19,865	82,458	0,1535	4,470	12,46
20,549	173,055	0,1023	4,322	26,15
21,411	94,411	0,1023	4,150	14,27

5 Se evaluó la disolución de 100 mg de sal de mesilato del compuesto (I) en 2 ml de medio acuoso a pH 4,5 a 37 °C con el tiempo en comparación con la disolución de 100 mg de base libre del compuesto (I) en 2 ml del tampón. Los resultados se presentan en la tabla 5 a continuación, en la que el pH del medio que comprende sal de mesilato del compuesto (I) disuelta fue de 4,3 y el pH del medio que comprende base libre del compuesto (I) disuelta fue de 4,8.

Tabla 5

Tiempo (min)	Sal de mesilato del compuesto (I) (% disuelta)	Base libre del compuesto (I) (% disuelta)
15	81,4	0
30	94,5	0,5
45	98,2	2,3
60	98,2	4,1

10 Ejemplo 2: disolución de base libre del compuesto (I) frente al pH (referencia)

La solubilidad de la base libre del compuesto (I) se evaluó en tampones de pH variable incluyendo fluido intestinal simulado en estado posprandial ("FeSSIF") (pH 5) y fluido intestinal simulado en ayunas ("FaSSIF") (pH 6,8). Se informa de los resultados en la tabla 6 a continuación.

15

Tabla 6

pH	Solubilidad (mg/ml)
2,54	35,9
2,60	6,48
3,02	1,66
3,80	0,036
5,04	0,001
6,06	0
6,94	0,001
7,76	0,001
FeSSIF (pH 5)	0,018
FaSSIF (pH 6,8)	0,013

20 Ejemplo 3: efecto del ácido sobre la disolución de base libre del compuesto (I) (referencia)

20

En un primer experimento, se evaluaron ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico y ácido fumárico para determinar la capacidad para disolver la base libre del compuesto (I) en un tampón de HCl 0,0000316 N que tiene un pH de 4,5 (representativo de un estómago aclorhídrico) en comparación con la base libre en ausencia de ácido. En los ensayos, se usaron 3 comprimidos, conteniendo cada uno 100 mg de base libre del compuesto (I) (20 % en peso) combinados con 150 mg de ácido (30 % en peso), y se evaluó la disolución de estómago e intestino delgado *in vitro* en el aparato de dos fases descrito en otra parte en el presente documento. Los resultados se presentan en la figura 9 en la que el pH de estómago indicado indica el pH en el tiempo de muestreo de 25 minutos y el pH de intestino delgado indica el pH intestinal simulado en el tiempo de muestreo de 240 minutos.

25

30

Se evaluó el efecto del contenido en ácido fumárico al 10 %, 20 % y 30 % para determinar la capacidad para disolver la base libre del compuesto (I) en comparación con la base libre en ausencia de ácido fumárico en el sistema descrito inmediatamente antes. En los ensayos, se usaron 3 comprimidos, conteniendo cada uno 100 mg de base libre del compuesto (I) (20 % en peso) combinados con 50 mg de ácido (10 % en peso), 100 mg de ácido

(20 % en peso) y 150 mg de ácido (30 % en peso), y se evaluó la disolución de estómago e intestino delgado *in vitro* en el aparato de dos fases descrito en otra parte en el presente documento. Los resultados se presentan en la figura 10 en la que el pH de estómago indicado indica el pH en el tiempo de muestreo de 25 minutos y el pH de intestino delgado indica el pH intestinal simulado en el tiempo de muestreo de 240 minutos.

5 Ejemplo 4: disolución de comprimidos que comprenden la base libre del compuesto (I) y ácido fumárico (referencia)

Se prepararon comprimidos de la composición divulgada en la tabla 7 a continuación en la que "IFA" se refiere al ingrediente farmacéutico activo, base libre del compuesto de (I), "AF" se refiere a ácido fumárico, "CMC" se refiere a celulosa microcristalina, "cros-Na" se refiere a croscarmelosa de sodio, "SiO₂" se refiere a dióxido de silicio coloidal, "estearato de Mg" se refiere a estearato de magnesio, y todas las cantidades se expresan en % en peso. El análisis *in vitro* de disolución de estómago e intestino delgado se realizó en el aparato de dos fases descrito en otra parte en el presente documento en el que se simuló un pH de estómago a pH 4,5. Las muestras se evaluaron en el momento indicado para la concentración del compuesto (I) en solución. Los resultados se presentan en la figura 11.

Tabla 7

Comprimido	IFA	AF	CMC	Lactosa	Cros-Na	SiO ₂	Estearato de Mg
DCT-1	15 %	0 %	68,06 %	11,44 %	3 %	1 %	1,5 %
ACT-8	15 %	10 %	59,5 %	10 %	3 %	1 %	1,5 %
ACT-9	15 %	15 %	64,75 %	0 %	3 %	1 %	1,25 %
ACT-11	15 %	5 %	54,75 %	20 %	3 %	1 %	1,25 %

20 Ejemplo 5: dispersiones sólidas amorfas que comprenden la base libre del compuesto (I) y al menos un polímero

Se prepararon diversas dispersiones sólidas amorfas que comprenden la base libre del compuesto (I) y al menos un polímero secando por pulverización 10 g (base de sólidos) de soluciones de pulverización que comprenden un 10 % en peso de sólidos en una proporción de acetona con respecto a agua 90:10 (p/p). Las formulaciones de DSA que no están dentro del alcance de las reivindicaciones se proporcionan aquí solo con propósitos de referencia y están marcadas como "r*". Para las formulaciones de DSA 7 a 14: el contenido en base libre del compuesto (I) ("IFA") fue de un 20 % en peso; la presión de atomización fue de 24 psi; y el caudal de gas de secado fue de 43 kg/h. Para las formulaciones de DSA 32 a 35, 41 y 42: la presión de atomización varió de 24 a 32 psi; el caudal de gas de secado fue de 43 kg/h; el contenido en IFA fue de un 20 % en peso (DSA n.º 32, 33, 35 y 41), 30 % en peso (DSA n.º 42) o 50 % en peso (DSA n.º 34). Para las formulaciones de DSA 56 a 63: el contenido en IFA fue de un 50 % en peso; la presión de atomización fue de 30 psi; y el caudal de gas de secado fue de 43 kg/h. Las formulaciones de DSA y los parámetros de secado por pulverización se divulgan en la tabla 8 a continuación. "DSA" se refiere al número de referencia de la composición de dispersión sólida amorfa, "IFA:poli" se refiere a la proporción de base libre del compuesto (I) cristalina con respecto al polímero (1) o la proporción de base libre del compuesto (I) cristalina con respecto al polímero (1) y al polímero (2). "Flujo" se refiere al caudal de solución en ml/min. "T_e" se refiere a la temperatura de entrada en °C. "T_s" se refiere a la temperatura de salida en °C. "T_g" se refiere a la temperatura de transición vítrea en °C. La copovidona usada fue Kollidon VA64 y la PVP usada fue Kollidon 17PF.

40 Tabla 8

DSA	Polímero (1)	Polímero (2)	IFA:poli	Flujo	T _e	T _s	T _{g1}	T _{g2}
7 (r*)	Soluplus®	----	20:80	30	95	48	87,2	----
8 (r*)	Copovidona	----	20:80	30	96	49	118,3	----
9 (r*)	HPMC E3	----	20:80	26	94	48	137,2	----
10 (r*)	HPMCAS-L	----	20:80	30	93	49	126,8	----
11 (r*)	HPMCAS-L	PEG 400	20:78:2	28	95	50	111,2	----
12 (r*)	Kollidon 17PF	----	20:80	26	115	48	146,2	----
13	Eudragit E100	----	20:80	30	96	51	67,3	----
14	Eudragit E100	PEG 400	20:78:2	26	95	50	53,5	----
32 (r*)	Eudragit E100	Copovidona	20:40:40	25	81	37	63,1	121,8
33 (r*)	Eudragit E100	PVP	20:40:40	25	112	36	65,7	151,2
34	Eudragit E100	----	50:50	25	86	36	72,6	153,4
35	Eudragit E100	----	20:80	25	69	38	65,8	ND
41*	Eudragit E100	----	20:80	20	77	36	87,9	----

DSA	Polímero (1)	Polímero (2)	IFA:poli	Flujo	T _e	T _s	T _{g1}	T _{g2}
42	Eudragit E100	----	30:70	25	80	36	63,6	----
56 (r*)	HPMCAS-L	----	50:50	15	115	47	131,9	----
57*(r*)	HPMCAS-L	----	50:50	15	115	47	119,4	----
58*(r*)	HPMC	----	50:50	15	115	48	150,6	----
59 (r*)	HPMC	----	50:50	15	115	48	138,2	----
60 (r*)	Copovidona	----	50:50	15	115	45	124,7	----
61 (r*)	PVP	----	50:50	15	130	40	147,3	----
62*(r*)	Copovidona	----	50:50	15	115	46	135,3	----
63*(r*)	PVP	----	50:50	15	130	52	162,6	----

* Las formulaciones de DSA 41, 57, 58, 62 y 63 contenían adicionalmente 3 equivalentes molares de HCl en la solución de pulverización.

- 5 El análisis de T_g se realizó por calorimetría diferencial de barrido modulada con los siguientes parámetros: (1) instrumento: TA Q-2000, enfriador RCS90; (2) intervalo de temperatura: 0-200 °C; (3) tasa de calentamiento: 5 °C/min; y (4) modulación: ± 2 °C/20 s. Cada una de las formulaciones de DSA 7 a 14, 41, 42 y 56 a 63 presentó una única T_g sin picos cristalinos por debajo de la T_g, consecuente con la formación de una dispersión sólida amorfa íntimamente mezclada. Las formulaciones de DSA 32 a 34 tuvieron una T_g similar en el intervalo de 63 a 10 73 °C consecuente con Eudragit E100 con una carga de fármaco de un 20 %; sin embargo, estas mezclas con polímeros a base de PVP, así como la formulación de carga de fármaco mayor mostraron un segundo valor de T_g que posiblemente indica, sin quedar vinculado a ninguna teoría en particular, que los polímeros de DSA están separados en fases o que la dispersión formó dominios no homogéneos (es decir, regiones ricas o bien pobres en IFA o cualquiera de los dos polímeros, en el caso de las dispersiones ternarias). Según una teoría, y sin quedar 15 vinculado a ninguna teoría en particular, esto podría indicar que el IFA se está segregando a dominios ricos en Eudragit con T_g baja.

- 20 La base libre del compuesto (I) y las formulaciones de DSA se analizaron por difracción de rayos X con los siguientes parámetros: (1) instrumento: Bruker D2 Phaser; (2) modo de barrido: acoplado 2θ-θ; (3) tiempo de barrido: 1 s; (4) intervalo 2θ: de 1° a 40°; (5) incremento: 0,01°; (6) voltaje: 30 kV; (7) corriente: 10 mA; (8) rotación: 15 r/min; (9) tipo de soporte: tubo; (10) ancho de rendija de divergencia: 1,0 mm; y (11) ancho de borde de cuchilla: 1,0 mm. El análisis de XRD indicó que la base libre del compuesto (I) parecía ser cristalina y cada formulación de DSA parecía ser amorfa sin pruebas de picos cristalinos.

- 25 El rendimiento de disolución de las formulaciones de DSA y base libre del compuesto (I) sin formular se evaluó por medio de un ensayo de disolución en dos fases que midió la solubilidad cinética *in vitro* durante 210 minutos. El ensayo se realizó en un aparato USP II modificado (paletas). El experimento midió el fármaco total disuelto en presencia de IFA sólido en exceso (condiciones próximas a saturación (*non-sink*)), que incluyó una combinación de fármaco 'libre' y coloidal o unido a polímero en solución. En algunas evaluaciones, para simular el entorno gástrico 30 de pH relativamente alto en pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones, se usaron diferentes medios gástricos simulados para comenzar el experimento de dos fases: pH 1 (tampón HCl) o pH 4 o 5 (tampones acetato) a una concentración de compuesto (I) nominal de 2,0 mg/ml. En algunos otros experimentos, se reemplazó el tampón de acetato con una solución de HCl diluida a pH similar, para imitar mejor el entorno *in vivo* esperado. Después de 30 minutos, el material de prueba se transfirió a un medio de fluido intestinal simulado en ayunas (FaSSIF) que consistía en sales biliares fisiológicamente pertinentes (SIF Powder, Biorelevant Inc.) en 35 tampón fosfato 100 mM, y la concentración del compuesto (I) se diluyó hasta 1,0 mg/ml. El pH del tampón fosfato se ajustó según fue necesario para obtener un pH intestinal simulado de 6,8 ± 0,1 en la segunda fase del experimento de disolución. El material de prueba se muestreó periódicamente a lo largo de la prueba y las muestras se centrifugaron a 13.000 r/min. El sobrenadante se diluyó 1:1 con diluyente de muestra y la 40 concentración del compuesto (I) se midió por HPLC. Los parámetros de la prueba de disolución son como sigue: (1) aparato de disolución: Distek 2100C, recipientes en miniatura (100 ml); (2) tasa de agitación: 100 r/min; (3) temperatura: 37 °C; (4) medios gástricos: HCl pH 1, acetato pH 4 o tampón acetato pH 5; (5) medios intestinales: FaSSIF, pH 6,8; (6) tiempo de transferencia gástrica: 30 min; (7) tiempo total: 210 min; y (8) diluyente de muestra 45 H₂O:ACN:MeOH 50:40:10.

- 50 Los resultados de la disolución de base libre del compuesto (I) sin formular en tres condiciones gástricas indican que la disolución cinética fue mayor en medios gástricos a pH 1, donde se disolvió totalmente a la concentración dosificada de aproximadamente 2000 ug/ml. Tras la transferencia a medios intestinales, la prueba que comenzó en la condición más ácida mantuvo la mayor sobresaturación, lo que indica que una mayor disolución gástrica da lugar a una disolución intestinal mejorada, a pesar de que el pH intestinal es el mismo en todos los experimentos. Los resultados de disolución próxima a saturación para las formulaciones de DSA 7 a 14 se dan en la tabla 9 a continuación, donde C_{máx} está en µM y el ABC está en h*µM. Las formulaciones con el mayor incremento en la disolución intestinal y gástrica a pH 1 (es decir, poblaciones de pacientes normales) fueron las que incluyeron

Eudragit E100, un copolímero catiónico a base de metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo y metacrilato de metilo, que se usa como recubrimiento de comprimido protector y se diseña para disolverse a pH gástrico de hasta 5. Las formulaciones de Eudragit E100 también dieron el mayor incremento en el ABC (cuando se considera fármaco total en solución) en la porción intestinal simulada del experimento en todas las condiciones de pH. En todos los casos, las formulaciones de dispersión sólida dieron mayor ABC intestinal. Las figuras 12 a 14 muestran los resultados de disolución próxima a saturación de DSA para cada condición de pH representada con el tiempo.

Tabla 9

DSA n.º	IFA (% en peso)	Polímero	pH	Fármaco total			
				Gástrico		Intestinal	
				C _{máx}	ABC	C _{máx}	ABC
13	20	Eudragit E100	1	1851	53787	843	74111
14	20	Eudragit E100:PEG4000	1	1771	52729	739	64061
7 (r*)	20	Soluplus®	1	1652	41116	403	63358
8 (r*)	20	Copovidona	1	1978	55156	143	19319
9 (r*)	20	HPMC-E3LV	1	1768	40439	136	15677
12 (r*)	20	PVP	1	1926	57439	104	15628
11 (r*)	20	HPMCAS-L:PEG4000	1	1921	53132	95	15311
10 (r*)	20	HPMCAS-L	1	1792	51332	102	15195
IFA (r*)	100	----	1	2102	62463	97	13908
13	20	Eudragit E100	4	779	22312	247	35182
14	20	Eudragit E100:PEG4000	4	746	21769	259	34673
7 (r*)	20	Soluplus®	4	471	10557	178	26853
8 (r*)	20	Copovidona	4	1000	25602	114	18596
12 (r*)	20	PVP	4	868	22184	93	15338
10 (r*)	20	HPMCAS-L	4	504	10510	110	14850
11 (r*)	20	HPMCAS-L:PEG4000	4	420	10090	93	14848
9 (r*)	20	HPMC-E3LV	4	722	19053	84	13721
IFA (r*)	100	----	4	145	3673	45	5413
13	20	Eudragit E100	5	558	16231	174	20777
14	20	Eudragit E100:PEG4000	5	888	21403	147	18846
8 (r*)	20	Copovidona	5	121	3220	98	16386
12 (r*)	20	PVP	5	246	6275	95	15541
10 (r*)	20	HPMCAS-L	5	193	4289	99	14822
9 (r*)	20	HPMC-E3LV	5	219	6366	90	14342
11 (r*)	20	HPMCAS-L:PEG4000	5	307	7764	91	13950
7 (r*)	20	Soluplus®	5	134	3038	80	13635
IFA (r*)	100	----	5	50	1273	68	5996

Los resultados de disolución próxima a saturación para las formulaciones de DSA 32 a 35 se dan en la tabla 10 a continuación. El ABC gástrica fue similar para todas las formulaciones de DSA en todas las condiciones de pH. De las DSA sometidas a prueba, compuesto (I):Eudragit E100 20:80 (DSA n.º 32) mostró la mayor ABC intestinal en todas las condiciones de pH.

Tabla 10

DSA n.º	IFA (% en peso)	Polímero	pH	Fármaco total			
				Gástrico		Intestinal	
				C _{máx}	ABC	C _{máx}	ABC
32 (r*)	20	Eudragit	1	2061	60765	235	31233

ES 3 022 188 T3

		E100:copovidona					
33 (r*)	20	Eudragit E100:PVP	1	1929	57711	206	27707
34	50	Eudragit E100	1	1956	58152	159	19808
35	20	Eudragit E100	1	1961	56289	718	62120
32 (r*)	20	Eudragit E100:copovidona	4	909	26937	185	23499
33 (r*)	20	Eudragit E100:PVP	4	877	23283	179	21724
34	50	Eudragit E100	4	1037	30687	138	16238
35	20	Eudragit E100	4	823	23747	247	33163
32 (r*)	20	Eudragit E100:copovidona	5	242	7230	144	22181
33 (r*)	20	Eudragit E100:PVP	5	310	8869	147	19365
34	50	Eudragit E100	5	285	8235	126	15778
35	20	Eudragit E100	5	468	12341	195	23294

Los resultados de disolución próxima a saturación para las formulaciones de DSA 35, 41 y 42 y el IFA sin formular se dan en la tabla 11 a continuación, donde "Ace" se refiere a tampón acetato.

5 Tabla 11

DSA n.º	IFA (% en peso)	Polímero	pH	Fármaco total			
				Gástrico		Intestinal	
				C _{máx}	ABC	C _{máx}	ABC
35	20	Eudragit E100	1 (HCl)	1851	53787	843	74111
35	20	Eudragit E100	4 (HCl)	ND	ND	ND	ND
35	20	Eudragit E100	5 (HCl)	ND	ND	ND	ND
35	20	Eudragit E100	4 (Ace)	779	22312	247	35182
35	20	Eudragit E100	5 (Ace)	558	16231	174	20777
41	20	Eudragit E100 + HCl (3 eq.)	1 (HCl)	2042	57413	875	83743
41	20	Eudragit E100 + HCl (3 eq.)	4 (HCl)	238	6544	124	20090
41	20	Eudragit E100 + HCl (3 eq.)	5 (HCl)	245	6735	122	19022
41	20	Eudragit E100 + HCl (3 eq.)	4 (Ace)	967	28344	273	34655
41	20	Eudragit E100 + HCl (3 eq.)	5 (Ace)	511	12238	205	32746
42	30	Eudragit E100	1 (HCl)	2197	65333	260	38188
42	30	Eudragit E100	4 (HCl)	65	1881	102	15594
42	30	Eudragit E100	5 (HCl)	52	1248	111	16322
42	30	Eudragit E100	4 (Ace)	977	27960	168	25562
42	30	Eudragit E100	5 (Ace)	323	8871	152	20040
IFA (r*)	100	----	1 (HCl)	2102	62463	97	13908
IFA (r*)	100	----	4 (HCl)	182	5303	97	7537
IFA (r*)	100	----	5 (HCl)	32	890	18	2033
IFA (r*)	100	----	4 (Ace)	145	3673	45	5413
IFA (r*)	100	----	5 (Ace)	50	1273	68	5996

La formulación de sal de HCl con Eudragit E100 mostró la mayor ABC intestinal simulada *in vitro* en comparación con el IFA sin formular y con compuesto (I):Eudragit E100 20:80, en particular en el pH gástrico más alto sometido a prueba, lo que indica que este enfoque puede resultar útil para potenciar la disolución. Compuesto (I):Eudragit E100 30:70 dio como resultado un ABC intestinal menor en todas las condiciones de pH que compuesto (I):Eudragit E100 20:80 sometido a prueba previamente.

10

Los resultados de disolución próxima a saturación para las formulaciones de DSA 56 a 63 se presentan en las figuras 15A, 15B, 16A y 16B. Se realizó la disolución próxima a saturación como se describe previamente, excepto porque se usó un pH gástrico intermedio de 4,5 (HCl) en lugar de las condiciones gástricas a pH 4 y 5 previamente sometidas a prueba por separado. Las figuras 15A (pH 1 pH gástrico) y 16A (pH 4,5 pH gástrico) representan todo el intervalo de concentración sometido a prueba, y las figuras 15B y 16B amplían el intervalo de concentración para la fase intestinal simulada del experimento (por ejemplo, 350 ug/ml).

Todas las formulaciones de DSA proporcionaron una potenciación de 3 a 4 veces en el sostenimiento de la disolución tras la transferencia gástrica en relación con el IFA cristalino, y los cuatro polímeros se comportaron de forma equivalente dentro de la variabilidad experimental tras la transferencia gástrica. Los resultados indican que con una carga de fármaco de un 50 %, se cree que la disolución del propio fármaco amorfo, más que cualquier interacción específica con los polímeros, es lo que determina el rendimiento de la disolución. Aunque el rendimiento de disolución inicial en pH gástrico parecía bastante diferente dependiendo del polímero usado, todas las curvas convergieron en una disolución de equilibrio similar de aproximadamente 100 ug/ml en condiciones de pH intestinal. La adición de sal de HCl a las DSA potenció significativamente la disolución a pH gástrico elevado de 4,5, pero la potenciación no se indicó a un pH intestinal simulado de 6.

Se evaluaron las formulaciones de DSA 60 (IFA:copovidona 50:50), 59 (IFA:HPMC 50:50) y 56 (HPMCAS-L 50:50) para determinar la estabilidad a corto plazo. Se usaron dos configuraciones de envasado, abierta y cerrada. Para el envasado abierto, se colocó 1 g de la formulación de DSA en un frasco de HDPE blanco de 75 cm³ sin tapa y se colocó una bola de algodón en la boca del frasco. Para el envasado cerrado, se colocó 1 g de la formulación de DSA en una bolsa de LDPE de 4"x6" (4 mil), con cuello de ganso y se cerró con una brida de plástico. La bolsa se colocó en una bolsita de aluminio de 4"x6", se termoselló con un paquete desecante de sílice de 0,5 g entre la bolsa de LDPE y la hoja. Los recipientes abiertos y cerrados se almacenaron a 40 °C y a un 75 % de HR. Los puntos de tiempo de muestreo fueron 2 semanas y 4 semanas.

Las formulaciones de DSA sometidas a prueba fueron polvos de blanquecino a gris claro, de los que su aspecto no cambió durante el almacenamiento durante 4 semanas en condiciones aceleradas. Se observó cierto incremento en el aglutinamiento de polvos, pero estos aglutinamientos se rompieron fácilmente hasta obtener un polvo fluido. La potencia y sustancia relacionada se determinaron por HPLC como sigue: (1) columna: Agilent Poroshell EC-C18 150 x 3,0 mm, 2,7 µm; (2) fase móvil A: formiato de amonio 10 mM (ac.) pH 3,7; (3) fase móvil B: acetonitrilo:metanol 80:20; (4) gradiente: 0 min (10 % fase móvil B), 2 min (45 % fase móvil B), 10 min (50 % fase móvil B), 15 min (75 % fase móvil B), 18 min (95 % fase móvil B), 20 min (95 % fase móvil B), 20,1 min (10 % fase móvil B) y 30 min (10 % fase móvil B); (5) temperatura de columna: 40 °C; (6) caudal: 0,5 ml/min; (7) temperatura de muestra: TA; (8) volumen de inyección: 10 µl; (9) procedimiento de detección: UV; (10) longitud de onda de detección: 245 nm; (11) ancho de banda de detección: 4 nm; (12) tiempo de desarrollo: 30 min; (13) concentración objetivo: 0,20 mg/ml; y (14) diluyente: acetonitrilo:agua 70:30. Los resultados de estabilidad se presentan en la tabla 12, donde "Sub. rel. totales" se refiere a las sustancias relacionadas totales.

Tabla 12

DSA n.º	Potencia (% en peso)			Sub. rel. totales (% área de pico)			Agua (% en peso)
	Tiempo 0	2 semanas	4 semanas	Tiempo 0	2 semanas	4 semanas	4 semanas
56 cerrada (r*)	48,1 %	48,1 %	44,8 %	0,52 %	0,45 %	0,75 %	1,00
56 abierta (r*)		43,8 %	35,8 %		1,14 %	1,50 %	4,01
59 cerrada (r*)	50,0 %	51,5 %	51,2 %	0,08 %	0,19 %	0,14 %	1,54
59 abierta (r*)		47,4 %	48,4 %		0,32 %	0,27 %	6,25
60 cerrada (r*)	48,2 %	49,4 %	50,2 %	0,08 %	0,24 %	0,14 %	1,52
60 abierta (r*)		44,4 %	46,5 %		0,45 %	0,81 %	8,41

Ejemplo 6: evaluación farmacocinética de la base libre del compuesto (I) en combinación con ácido fumárico en un modelo canino. (referencia)

La farmacocinética ("FC") de los comprimidos del ejemplo 4 DCT-1 (que comprende un 15 % en peso de base libre

5 del compuesto (I) y sin ácido fumárico), ACT-8 (que comprende un 15 % en peso de base libre del compuesto (I) y un 10 % en peso de ácido fumárico), ACT-9 (que comprende un 15 % en peso de base libre del compuesto (I) y un 15 % en peso de ácido fumárico) y ACT-11 (que comprende un 15 % en peso de base libre del compuesto (I) y un 5 % en peso de ácido fumárico) se evaluaron en un modelo de absorción dependiente de pH canino (véase Zhou, R., *et al.*, "pH-dependent dissolution in vitro and absorption in vivo of weakly basic drugs: development of a canine model", *Pharm. Res.* Feb 2005; 22(2): 188-92). En el estudio, 6 grupos de tratamiento que consistían en 5 perros beagle machos recibieron dosis por vía oral de acuerdo con el protocolo explicado en la tabla 13 a continuación, donde "IFA" se refiere a la base libre del compuesto (I) y "AF" se refiere a ácido fumárico. La pentagastrina estimula la secreción de ácido gástrico y se administró a 6 µg/kg por inyección intramuscular 30 minutos (± 2 minutos) antes de la dosificación del comprimido. La famotidina inhibe la secreción de ácido gástrico y se administró a 40 mg/perro por administración oral 180 minutos (± 10 minutos) antes de la dosificación del comprimido.

Tabla 13

Grupo	Comprimido	IFA:AF	Dosis de IFA objetivo (mg)	Pretratamiento
1	DCT-1	Sin AF	200 mg (2 compr. por perro)	Pentagastrina
2	DCT-1	Sin AF	200 mg (2 compr. por perro)	Famotidina
3	ACT-11	3:1	200 mg (2 compr. por perro)	Famotidina
4	ACT-8	1,5	200 mg (2 compr. por perro)	Pentagastrina
5	ACT-8	1,5	200 mg (2 compr. por perro)	Famotidina
6	ACT-9	1:1	200 mg (2 compr. por perro)	Famotidina

15 Los resultados se presentan a continuación en la tabla 14 y en las figuras 17 y 18 donde C_{max} está en µM, ABC está en h*µM y "AF" se refiere a ácido fumárico. En la figura 17, "G1" se refiere a grupo 1, "G2" se refiere a grupo 2, "G3" se refiere a grupo 3, "G4" se refiere a grupo 4, "G5" se refiere a grupo 5 y "G6" se refiere a grupo 6.

20 Tabla 14

Grupo	Tratamiento	C_{max}	ABC _{0-24 h}	% de grupo de control 1	P (comparado con grupo 2)
1	Pentagastrina, sin AF	7,14 ± 1,53	71,2 ± 1,53	100 %	< 0,0001
2	Famotidina, sin AF	0,95 ± 1,3	8,39 ± 10,2	12 %	----
3	Famotidina, AF al 5 %	1,91 ± 0,8	14 ± 9,71	20 %	> 0,9999
4	Famotidina, AF al 10 %	2,62 ± 0,64	21,3 ± 6,45	30 %	0,7858
5	Famotidina, AF al 15 %	4,62 ± 1,18	43,9 ± 51,7	62 %	0,0026
6	Pentagastrina, AF al 10 %	9,12 ± 0,65	106 ± 11,5	149 %	< 0,0001

25 Los resultados indican que el incremento en la concentración de comprimido de ácido fumárico da como resultado un incremento dependiente de la concentración aparente en la absorción y exposición para perros tratados con famotidina.

Ejemplo 7: evaluación FC de la base libre del compuesto (I) en combinación con ácido fumárico en comparación con la sal de mesilato del compuesto (I) en un modelo canino. (referencia)

30 La FC de los comprimidos denominados ACT-19 (que comprende base libre del compuesto (I) y ácido fumárico) y MSY-1 (que comprende sal de mesilato del compuesto (I)) se evaluaron en un modelo canino como se describe en otra parte en el presente documento. Las formulaciones de comprimido se divulgan en la tabla 15 a continuación en la que el comprimido MSY-1 contenía un 15 % en peso de compuesto (I) como una base libre; "AF" se refiere a ácido fumárico; "CMC" se refiere a celulosa microcristalina; "cros-Na" se refiere a croscarmelosa de sodio; "SiO₂" se refiere a dióxido de silicio coloidal; "estearato de Mg" se refiere a estearato de magnesio; "D1001" a "D1005" se refiere a perros individuales; y donde todas las cantidades se informan en % en peso. A cada perro se le dosificaron 200 mg del compuesto (I) (como base libre) y donde la fase 1 se refiere a la dosificación con los comprimidos ACT-19 y en la que la fase 2 se refiere a la dosificación con los comprimidos MSY-1.

40 Tabla 15

ES 3 022 188 T3

Comprimido	Fase	IFA	AF	CMC	Lactosa	Cros-Na	SiO ₂	Estearato de Mg
ACT-19	1	15 %	15 %	54,5 %	10 %	3 %	1 %	1,5 %
MSY-1	2	18,87 %	0 %	65,63 %	10 %	3 %	1 %	1,5 %

Los resultados de concentración en plasma de la concentración frente al tiempo en μM para la fase 1 (base libre del compuesto (I) + ácido fumárico) y la fase 2 (sal de mesilato del compuesto (I)) se presentan en las tablas 16 a 19 a continuación.

5

Tabla 16: resultados de concentración en plasma de la fase 1 (comprimidos ACT-19) y fase 2 (comprimidos MSY-1)

Fase	Sujeto	C _{máx} (μM)	T _{máx} (h)	ABC _{inf} (h* μM)	ABC _{últ.} (h* μM)
1	D1001	3,37	1,00	22,8	21,3
	D1002	3,91	2,00	34,9	31,6
	D1003	9,28	2,00	170	102
	D1004	5,01	3,00	44,4	41,1
	D1005	4,59	2,00	51,9	45,1
	Media	5,23	2,00	64,9	48,3
	DE	2,35	0,707	60,0	31,6
2	D1001	2,90	2,00	40,9	33,8
	D1002	1,50	1,00	14,4	13,0
	D1003	2,86	0,500	25,4	23,0
	D1004	1,24	3,00	15,0	13,4
	D1005	3,56	24,0	57,5	35,1
	Media	2,41	6,10	30,7	23,7
	DE	0,995	10,1	18,5	10,7

10 Tabla 17: resultados de la tabla 16 sin D1003 de la fase 1 y D1005 de la fase 2

Fase	Sujeto	C _{máx} (μM)	T _{máx} (h)	ABC _{inf} (h* μM)	ABC _{últ.} (h* μM)
1	D1001	3,37	1,00	22,8	21,3
	D1002	3,91	2,00	34,9	31,6
	D1003	----	----	----	----
	D1004	5,01	3,00	44,4	41,1
	D1005	4,59	2,00	51,9	45,1
	Media	4,22	2,00	38,5	34,8
	DE	0,726	0,816	12,6	10,6
	2	D1001	2,90	2,00	40,9
D1002		1,50	1,00	14,4	13,0
D1003		2,86	0,500	25,4	23,0
D1004		1,24	3,00	15,0	13,4
D1005		----	----	----	----
Media		2,13	1,63	23,9	20,8
DE		0,878	1,11	12,4	9,82

Tabla 18: resultados de concentración frente al tiempo para estudios de fase 1 y fase 2

Fase	Tiempo (h)	D1001	D1002	D1003	D1004	D1005	Media (μM)	DE
1	0	0	0	0,00	0,00	0	0	0
	0,25	0,388	0,023	0,0227	0	0	0,09	0,169
	0,5	1,96	1,68	1,47	0,931	0,534	1,32	0,576

ES 3 022 188 T3

Fase	Tiempo (h)	D1001	D1002	D1003	D1004	D1005	Media (µM)	DE
	1	3,37	3,47	6,11	1,62	2,93	3,5	1,63
	2	2,57	3,91	9,28	4,77	4,59	5,02	2,53
	3	2,54	3,32	6,8	5,01	4,53	4,44	1,64
	6	1,28	1,7	5,25	2,8	2,27	2,66	1,56
	9	0,715	1,39	4,51	1,9	1,45	1,99	1,47
	24	0,168	0,317	2,6	0,367	1,29	0,95	1,02
2	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,25	0,478	0	2,42	0,363	0,668	0,786	0,946
	0,5	1,88	0,483	2,86	0,683	1,04	1,39	0,98
	1	2,15	1,5	2,69	0,802	1,11	1,65	0,77
	2	2,9	1,4	2,29	1,14	0,979	1,74	0,822
	3	2,78	1,1	2,02	1,24	0,824	1,59	0,799
	6	1,7	0,824	1,33	0,77	0,597	1,04	0,457
	9	1,03	0,588	0,922	0,71	0,296	0,71	0,29
	24	1,17	0,146	0,251	0,155	3,56	1,06	1,47

Tabla 19: resultados de concentración frente al tiempo para estudios de fase 1 y fase 2 sin D1003 de fase 1 y D1005 de fase 2

Fase	Tiempo (h)	D1001	D1002	D1003	D1004	D1005	Media (µM)	DE
1	0	0	0	----	0,00	0	0,00	0,00
	0,25	0,388	0,023	----	0	0	0,103	0,190
	0,5	1,96	1,68	----	0,931	0,534	1,28	0,658
	1	3,37	3,47	----	1,62	2,93	2,85	0,851
	2	2,57	3,91	----	4,77	4,59	3,96	0,998
	3	2,54	3,32	----	5,01	4,53	3,85	1,13
	6	1,28	1,7	----	2,8	2,27	2,01	0,663
	9	0,715	1,39	----	1,9	1,45	1,36	0,489
	24	0,168	0,317	----	0,367	1,29	0,536	0,510
2	0	0	0	0	0	----	0,00	0,00
	0,25	0,478	0	2,42	0,363	----	0,815	1,09
	0,5	1,88	0,483	2,86	0,683	----	1,48	1,11
	1	2,15	1,50	2,69	0,802	----	1,79	0,816
	2	2,9	1,40	2,29	1,14	----	1,93	0,811
	3	2,78	1,10	2,02	1,24	----	1,79	0,777
	6	1,7	0,824	1,33	0,77	----	1,16	0,442
	9	1,03	0,588	0,922	0,71	----	0,813	0,200
	24	1,17	0,146	0,251	0,155	----	0,431	0,495

5

Ejemplo 8: evaluación FC de la base libre del compuesto (I) en combinación con ácido fumárico en seres humanos (referencia)

10

El ejemplo 8 implicó un ensayo clínico en seres humanos para investigar el perfil FC de comprimidos que comprenden la base libre del compuesto (I) y ácido fumárico frente al perfil FC del polvo en cápsula ("PIC") que contiene la base libre del compuesto (I) en ausencia de ácido fumárico y excipientes.

15

En un primer estudio, el diseño del estudio FC fue un estudio de dos partes, abierto, aleatorizado, unicéntrico. Tanto la parte 1 como la parte 2 usaron una metodología cruzada de 2 vías, con una secuencia fija y tres periodos diseñados para investigar el efecto de la formulación, comida y rabeprazol sobre la FC de la base libre del compuesto (I) comparativo formulada en cápsulas sin ácido fumárico y formulada en comprimidos en combinación con ácido fumárico en sujetos sanos de sexo masculino y femenino (sin capacidad de procrear) (N = 32). El rabeprazol es un inhibidor de la bomba de protones administrado por vía oral que inhibe la liberación de ácido

gástrico. La metodología de la parte 1 y de la parte 2 se resumen en la tabla 20 a continuación:

Tabla 20

Parte de estudio	Sec. de trat.	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3
1	1	Tratamiento A	Tratamiento B	Tratamiento C
1	2	Tratamiento B	Tratamiento A	Tratamiento C
2	3	Tratamiento D	Tratamiento E	Tratamiento F
2	4	Tratamiento E	Tratamiento D	Tratamiento F

5

Las pautas de tratamiento se resumen a continuación. Tratamiento A: formulación de polvo en cápsula comparativa que comprende 200 mg de IFA en condiciones de ayuno. Tratamiento B: formulación de comprimido que comprende 200 mg de IFA en condiciones de ayuno. Tratamiento C: formulación de comprimido que comprende 200 mg de IFA en condiciones de ayuno en combinación con 20 mg de rabeprazol dos veces al día. Tratamiento D: formulación de comprimido que comprende 200 mg de IFA en condiciones de ayuno. Tratamiento E: formulación de comprimido que comprende 200 mg de IFA en condiciones posprandiales. Tratamiento F: formulación de comprimido que comprende 200 mg de IFA en condiciones posprandiales en combinación con 20 mg de rabeprazol dos veces al día. La comida alimentada fue una comida típica que comprendía proteínas, carbohidratos y grasas moderadas. Las muestras para el análisis FC se recogieron el día 1, 0 horas (antes de la dosis), y a las 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 y 72 horas después de la dosis.

10

15

Entre otros efectos FC, el estudio se diseñó para detectar una diferencia del doble en las exposiciones FC entre tratamientos tras la administración de una dosis única. El estudio se diseñó además para medir el efecto de una comida típica (tratamiento E) sobre los parámetros FC de comprimido de base libre del compuesto (I) en ayuno (tratamiento D) (por ejemplo, $ABC_{0-\infty}$, $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, $t_{1/2}$ aparente) comparando estado posprandial frente a ayuno de parámetros farmacocinéticos después de una sola dosis oral. El estudio se diseñó aún además para medir el efecto de IBP (rabeprazol) sobre los parámetros FC de comprimido de base libre del compuesto (I) en ayuno (tratamiento C) (por ejemplo, $ABC_{0-\infty}$, $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, $t_{1/2}$ aparente) frente al comprimido en ayuno (tratamiento B). El estudio se diseñó además para medir el efecto de IBP (rabeprazol) sobre los parámetros FC de comprimido de base libre del compuesto (I) posprandial (tratamiento F) (por ejemplo, $ABC_{0-\infty}$, $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, $t_{1/2}$ aparente) frente al comprimido en ayuno (tratamiento D).

20

25

30

35

Las cápsulas comparativas fueron formulaciones de polvo en cápsula que contenían 50 mg de base libre del compuesto (I) sin ácido fumárico y que usaban una cubierta de cápsula de gelatina opaca azul claro de tamaño 0.

Los comprimidos comprendían los componentes detallados en la tabla 21. Los comprimidos se prepararon como sigue: los componentes intragranulados se mezclaron. La mezcla intragranulada se golpeó usando una prensa Carver y a continuación se molió con mortero y mano para formar intragranulos de base libre del compuesto (I). Los intragranulos se mezclaron a continuación con los componentes extragranulados para formar una mezcla de comprimido. La mezcla de comprimido se comprimió para formar comprimidos usando una prensa Carver.

Tabla 21: comprimidos de base libre del compuesto (I)

Componente	Descripción	Cantidad por comprimido
Mezcla intragranulada		
Base libre del compuesto (I)	IFA	50,00 mg
Ácido fumárico	Powder Special, calidad farma.	50,00 mg
Lactosa monohidratada	Fast Flow 316	33,30 mg
Celulosa microcristalina	Avicel PH-101	181,65 mg
Estearato de magnesio	Hyqual	1,67 mg
Croscarmelosa de sodio	SD-711 Ac-Di-Sol	5,00 mg
Sílice coloidal anhidra	Aerosil 200	1,67 mg
Mezcla extragranulada		
Estearato de magnesio	Hyqual	3,33 mg
Croscarmelosa de sodio	SD-711 Ac-Di-Sol	5,00 mg
Sílice coloidal anhidra	Aerosil 200	1,67 mg
Total por comprimido		333,29 mg

Los resultados del estudio 1 FC se presentan en la tabla 22 y los resultados del estudio 2 FC se presentan en la tabla 23, en las que $T_{1/2}$ y $T_{m\acute{a}x}$ se indican en horas, $C_{m\acute{a}x}$ y C_{12} se indican en ng/ml, el ABC se indica en h*ng/ml,

40

ES 3 022 188 T3

"DE" se refiere a la desviación estándar, "CV" se refiere al coeficiente de variación, "media geo." se refiere a la media geométrica, "IC 95 % inferior" se refiere al intervalo de confianza en base a la media geométrica inferior e "IC 95 % superior" se refiere al intervalo de confianza en base a la media geométrica superior.

5 Tabla 22: resultados del estudio 2 FC

	T _{1/2}	T _{máx}	C _{máx}	C ₁₂	ABC ₀₋₁₂	ABC ₀₋₂₄	ABC _{últ.}	ABC _∞
Cápsula								
N	16	16	16	16	16	16	16	16
Media	12,65	1,28	339	35	1308	1554	1700	1722
DE	7,22	0,36	237	24	799	956	1011	1008
Mín.	5,56	0,5	68	10	331	425	605	639
Mediana	9,2	1,5	282	26	1100	1315	1416	1434
Máx.	29,96	2	847	83	2736	3321	3622	3630
% CV	57,1	28,4	70	70	61	62	60	59
Media geo.	11,08	1,23	267	28	1074	1281	1433	1463
IC 95 % inferior	8,41	1,03	180	19	751	901	1037	1067
IC 95 % superior	14,59	1,46	395	40	1537	1820	1982	2007
Comprimido								
N	15	15	15	15	15	15	15	15
Media	8,7	1,2	589	49	2139	2485	2469	2665
DE	3,66	0,65	283	24	868	1035	1116	1117
Mín.	5,65	0,5	325	25	1227	1500	1607	1612
Mediana	7,12	1	532	36	1734	1977	2074	2087
Máx.	19,38	3	1180	98	3804	4505	4940	4963
% CV	42	54,1	48	49	41	42	42	42
Media geo.	8,17	1,06	535	45	1994	2310	2462	2479
IC 95 % inferior	6,75	0,8	418	35	1617	1867	1990	2007
IC 95 % superior	9,89	1,41	684	57	2459	2858	3045	3063
Comprimido + IBP								
N	15	15	15	15	15	15	15	15
Media	14,67	1,47	294	39	1349	1654	1917	1957
DE	4,7	0,79	100	16	455	558	630	648
Mín.	7,14	0,5	159	18	698	874	1078	1092
Mediana	12,8	1	257	41	1282	1597	1885	1895
Máx.	24,22	3	476	63	2133	2513	3057	3227
% CV	32	53,9	34	41	34	34	34	33
Media geo.	14	1,28	279	36	1277	1564	1818	1856
IC 95 % inferior	11,75	0,94	233	28	1052	1285	1505	1536
IC 95 % superior	16,68	1,74	335	46	1549	1902	2197	2243

Tabla 23: resultados del estudio 1 FC

	T _{1/2}	T _{máx}	C _{máx}	C ₁₂	ABC ₀₋₁₂	ABC ₀₋₂₄	ABC _{últ.}	ABC _∞
Cápsula								
N	16	16	16	16	16	16	16	16
Media	10	1,09	568	51	2104	2473	2690	2699
DE	3	0,46	228	16	581	692	773	777
Mín.	6	0,5	288	32	1363	1589	1705	1715
Mediana	10	1	472	49	1945	2287	2587	2608
Máx.	18	2	965	85	3276	3874	4187	4199
% CV	34	41,6	40	31	28	28	29	29

ES 3 022 188 T3

	T _{1/2}	T _{máx}	C _{máx}	C ₁₂	ABC ₀₋₁₂	ABC ₀₋₂₄	ABC _{últ.}	ABC _∞
Cápsula								
Media geo.	10	1,01	527	49	2036	2390	2594	2603
IC 95 % inferior	8	0,8	426	41	1771	2075	2242	2249
IC 95 % superior	12	1,26	652	57	2339	2753	3002	3013
Comprimido								
N	16	16	16	16	16	16	16	16
Media	10	2,03	461	60	2202	2626	2848	2858
DE	3	0,94	110	15	335	451	544	553
Mín.	6	0,5	348	38	1809	2035	2115	2112
Mediana	11	2	425	63	2160	2585	2834	2847
Máx.	16	4	709	96	2979	3749	4184	4209
% CV	30	46,2	24	26	15	17	19	19
Media geo.	10	1,83	450	59	2180	2593	2803	2812
IC 95 % inferior	8	1,4	400	51	2018	2378	2545	2550
IC 95 % superior	11	2,38	506	67	2356	2828	3087	3101
Comprimido + IBP								
N	15	15	15	15	15	15	15	15
Media	14	2,9	139	38	923	1245	1561	1598
DE	5	1,38	31	8	180	259	454	490
Mín.	7	0,5	84	24	607	782	901	906
Mediana	12	3	142	41	925	1279	1457	1485
Máx.	26	4	186	51	1144	1674	2688	2861
% CV	37	47,5	22	22	20	21	29	31
Media geo.	13	2,33	136	37	905	1218	1503	1535
IC 95 % inferior	11	1,48	120	33	806	1076	1284	1305
IC 95 % superior	16	3,68	155	43	1017	1379	1759	1804

- Los resultados de escala lineal de concentración en plasma C_{máx} (ng/ml) para comprimidos (ayuno), comprimidos (posprandial) y comprimidos (posprandial + IBP) se presentan en la figura 19A. Los resultados de escala lineal de ABC_{inf} en plasma (h*mg/ml) para comprimidos (ayuno), comprimidos (posprandial) y comprimidos (posprandial + IBP) se presentan en la figura 19B. Los resultados de escala lineal de concentración en plasma C_{máx} (ng/ml) para cápsulas (ayuno), comprimidos (ayuno) y comprimidos (ayuno + IBP) se presentan en la figura 20A. Los resultados de escala lineal de ABC_{inf} en plasma (h*mg/ml) para cápsulas (ayuno), comprimidos (ayuno) y comprimidos (ayuno + IBP) se presentan en la figura 20B.
- 5
- 10 En el segundo estudio comparativo, se realizó una evaluación FC de una sola dosis de comida e IBP para composiciones de forma farmacéutica de PIC que contenían solo 100 mg de base libre del compuesto (I) (es decir, en ausencia de ácido fumárico y excipientes). El protocolo se detalla en la tabla 24 a continuación, en la que cada panel contenía 10 sujetos humanos.
- 15 Tabla 24

Panel	IBP	Comida/ayuno	Dosis de PIC del compuesto (I)
J	Ninguna	Día 1 en ayunas	Día 1 100 mg
K	Ninguna	Día 1 desayuno alto en grasas	Día 1 100 mg
L	Rabeprazol (20 mg BID en -3 a día 1)	Día 1 en ayunas	Día 1 100 mg
M	Rabeprazol (20 mg BID en -3 a día 1)	Día 1 desayuno alto en grasas	Día 1 100 mg

Los resultados para C_{máx} en plasma (µM), ABC_{inf} en plasma (h*µM), ABC₀₋₂₄ en plasma (h*µM), HL-Lambda-z en plasma (h), T_{máx} en plasma (h) y ABC_{últ.} en plasma (h*µM) se presentan en la tabla 25 a continuación.

Tabla 25

Panel		C _{máx}	ABC _{inf}	ABC ₀₋₂₄	Lambda _z	T _{máx}	ABC _{últ.}
J	N	10	10	10	10	10	10
	Media	0,218	1,07	0,967	16	1,5	1,06
	DE	0,153	0,635	0,608	7,6	0,236	0,633
	Mín.	0,043	0,31	0,23	7,3	1	0,31
	Mediana	0,2	1,1	0,98	13	1,5	1
	Máx.	0,46	2	1,9	29	2	2
	% CV	69,93	59,16	62,82	47,44	15,71	59,98
K	N	10	10	10	10	10	10
	Media	0,235	1,7	1,56	9,82	4	1,69
	DE	0,0839	0,641	0,59	2,85	0,816	0,644
	Mín.	0,054	0,72	0,58	5	3	0,72
	Mediana	0,25	1,6	1,5	9,7	4	1,6
	Máx.	0,36	2,8	2,6	16	6	2,8
	% CV	35,71	37,69	37,91	29,05	20,41	38,06
L	N	10	10	10	10	10	10
	Media	0,0116	0,274	0,157	12,8	5,7	0,261
	DE	0,0039	0,0599	0,0365	4,91	6,45	0,0489
	Mín.	0,0056	0,2	0,09	7,6	3	0,2
	Mediana	0,012	0,27	0,16	11	4	0,27
	Máx.	0,019	0,41	0,22	21	24	0,35
	% CV	33,3	21,82	23,2	38,4	113,11	18,71
M	N	10	10	10	10	10	10
	Media	0,0406	0,657	0,471	13,4	6,9	0,642
	DE	0,0112	0,188	0,118	5,85	2,51	0,188
	Mín.	0,026	0,3	0,25	7,5	3	0,3
	Mediana	0,04	0,67	0,52	12	7	0,66
	Máx.	0,062	0,87	0,57	26	12	0,85
	% CV	27,64	28,68	25,03	43,63	36,44	29,34

5 Las proporciones de parámetros FC por paneles de J a M se presentan en la tabla 26 a continuación, donde "J" se refiere al panel J (ayuno), "K" se refiere al panel K (posprandial), "L" se refiere al panel L (ayuno + rabeprazol IBP), y "M" se refiere al panel M (posprandial + rabeprazol IBP).

Tabla 26

10

Parámetro	N	J	K	L	M	K/J	L/J	M/J	M/L
ABC _{inf}	10	1,073	1,701	0,274	0,657	1,585	0,256	0,612	2,395
C _{máx}	10	0,218	0,235	0,012	0,041	1,076	0,053	0,186	3,487

15

20

Los resultados comparativos de la concentración media (μM) para los paneles de J a M frente al tiempo (h) se presentan en la figura 21A (escala lineal) y 21B (escala logarítmica). Los resultados comparativos de concentración en plasma (μM) para individuos en el panel J frente al tiempo (h) se presentan en la figura 22A (escala lineal) y 22B (escala logarítmica). Los resultados comparativos de concentración en plasma (μM) para individuos en el panel K frente al tiempo (h) se presentan en la figura 23A (escala lineal) y 23B (escala logarítmica). Los resultados comparativos de concentración en plasma (μM) para individuos en el panel L frente al tiempo (h) se presentan en la figura 24A (escala lineal) y 24B (escala logarítmica). Los resultados comparativos de concentración en plasma (μM) para individuos en el panel M frente al tiempo (h) se presentan en la figura 25A (escala lineal) y 25B (escala logarítmica). Los resultados de escala lineal comparativos de concentración en plasma C_{máx} (μM) para panel J (ayuno), panel K (posprandial), panel L (ayuno + rabeprazol IBP) y panel M (posprandial + rabeprazol IBP) se presentan en la figura 26A. Los resultados de escala lineal de ABC_{inf} en plasma ($\text{h}^*\mu\text{M}$) comparativa para el panel J, panel K, panel L y panel M se presentan en la figura 26B.

Los resultados del segundo estudio (comparativo) del ejemplo 8 para la base libre del compuesto (I) de PIC dosificado en ausencia de ácido fumárico indican una alta variabilidad en sujetos en ayunas y una gran disminución en la exposición al compuesto (I) cuando se toma un IBP. Por el contrario, la combinación de base libre del compuesto (I) y ácido fumárico del primer estudio del ejemplo 8 mostró una reducción en la variabilidad en sujetos en ayunas y el mantenimiento de la exposición al compuesto (I) terapéutico cuando se toma un IBP.

Ejemplo 9: preparación de comprimidos que comprenden la base libre del compuesto (I) y ácido fumárico (referencia)

Los comprimidos comprendían los componentes detallados en la tabla 27. Los comprimidos se prepararon como sigue: los componentes intragranulados se mezclaron. La mezcla intragranulada se golpeó usando una prensa Carver y a continuación se molió con mortero y mano para formar intragranúlos de base libre del compuesto (I). Los intragranúlos se mezclaron a continuación con los componentes extragranulados para formar una mezcla de comprimido. La mezcla de comprimido se comprimió para formar comprimidos usando una prensa Carver.

Tabla 27

Componente	Descripción	Comprimido 1		Comprimido 2	
		% en peso	mg/comprimido	% en peso	mg/comprimido
Intragranulado					
Base libre del compuesto (I)	IFA	20,0	200,0	25,0	200,0
Lactosa monohidratada	Fast Flo 316	10,0	100,0	10,0	80,0
Celulosa microcristalina	Avicel PH-102	45,5	455,0	35,5	284,0
Croscarmelosa de sodio	Ac-Di-Sol	1,5	15,0	1,5	12,0
Estearato de magnesio	Hyqual 2257	0,5	5,0	0,5	4,0
Extragranulado					
Ácido fumárico	Powder Special, calidad farma.	20,0	200,0	25,0	200,0
Croscarmelosa de sodio	Ac-Di-Sol	1,5	15,0	1,5	12,0
Estearato de magnesio	Hyqual 2257	1,0	10,0	1,0	10,0
Total del núcleo de comprimido		100,0	1000,0	100,0	800,0

Ejemplo 10: preparación de sales de cloruro amorfas y cristalinas del compuesto (I) (referencia)

La sal de cloruro amorfa del compuesto (I) se preparó como sigue. Se diluyó HCl concentrado (37 %) a 0,2 M con diclorometano ("DCM"). Se añadieron aproximadamente 200 mg de tipo A de base libre del compuesto (I) a un vial de vidrio de 20 ml al que se añadieron 1,5 ml de DCM para generar una solución transparente. Se añadió gota a gota suficiente solución de HCl/DCM (1,52 ml) para proporcionar una proporción molar de base libre del compuesto (I) con respecto a HCl de 1:1,1. Se añadieron aproximadamente 2 mg de cristal de siembra de polimorfo de tipo A de sal de cloruro del compuesto (I) al vial como semilla, después de esto se añadió 1 ml de acetato de etilo dando como resultado de este modo una mezcla que tenía un aspecto turbio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día y a continuación los sólidos se aislaron por centrifugación y se secaron a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron y analizaron por HPLC para determinar la pureza y por XRPD. Se determinó que la pureza por HPLC fue de un 99,8 % y tenía una estequiometría de 1. Los resultados de XRPD para la sal de cloruro amorfa y la sal de tipo A de cloruro cristalina se representan en la figura 27 en comparación con una referencia de sal de tipo A de cloruro cristalina del compuesto (I).

En una primera evaluación para preparar el polimorfo de tipo A de sal de cloruro del compuesto (I), se diluyó HCl concentrado (37 %) hasta 0,2 M con tetrahidrofurano ("THF"). Se añadieron 100 mg de tipo A de base libre del compuesto (I) a un vial de vidrio de 20 ml al que se añadieron 1,5 ml de THF/H₂O (19:1, v/v) para generar una solución transparente. Se añadió HCl diluido a la solución de base libre en incrementos de 170 µl hasta que la proporción estequiométrica del compuesto (I) con respecto a HCl alcanzó 1,1. Aproximadamente 8 mg de cristal de siembra de polimorfo de tipo A de sal de cloruro del compuesto (I) dando como resultado de este modo una mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día y a continuación los sólidos se aislaron por centrifugación y se secaron a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron y analizaron por HPLC para determinar la pureza y por XRPD. Se determinó que la pureza por HPLC fue de un 99,41 % y tenía una estequiometría de 1. En una segunda evaluación para preparar el polimorfo de tipo A de sal de cloruro del compuesto (I), se diluyó HCl concentrado (37 %) hasta 0,2 M con THF/H₂O (19:1, v/v). Se añadieron aproximadamente 500 mg de base libre del compuesto (I) a un vial de vidrio de 20 ml al que se añadieron 7,5 ml de THF/H₂O (19:1, v/v) para generar una solución transparente. Se añadió un total de 4,1 ml del HCl 0,2 M a la solución de base libre gota a gota hasta que

- la proporción estequiométrica de compuesto (I) con respecto a HCl alcanzó 1,1. Aproximadamente 8 mg de cristal de siembra de polimorfo de tipo A de sal de cloruro del compuesto (I) dando como resultado de este modo una mezcla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación los sólidos se aislaron por centrifugación y se secaron a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron y analizaron por HPLC para determinar la pureza y por XRPD. Se determinó que la pureza por HPLC fue de un 99,74 % y tenía una estequiometría de 1. Los resultados de XRPD para las preparaciones de sal de tipo A de cloruro cristalina del compuesto (I) a escala de 100 mg y 500 mg en comparación con la referencia de sal de tipo A de cloruro cristalina del compuesto (I) se muestran en la figura 28.
- En una tercera evaluación para preparar el polimorfo de tipo A de sal de cloruro del compuesto (I), se combinaron aproximadamente 20 mg de tipo A de base libre del compuesto (I) con 0,5 ml de ACN en un vial de vidrio. Se añadieron aproximadamente 0,17 ml de HCl 0,2 M en etanol en una proporción de carga molar de base libre con respecto a ácido de 1:1,1. Se añadieron por siembra aproximadamente 2 mg de tipo A de sal de cloruro de compuesto (I) al vial para formar una mezcla. La mezcla se agitó a 5 °C durante aproximadamente 2 días. A continuación, los sólidos se aislaron por centrifugación y se secaron a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron y analizaron por HPLC para determinar la pureza y por XRPD. Se determinó que la pureza por HPLC fue de un 99,04 % y tiene una estequiometría de 1. Los resultados de XRPD se presentan en la figura 29. Los datos de picos de XRPD para el polimorfo de tipo A de sal de cloruro del compuesto (I) se enumeran en la tabla 28.

Tabla 28: datos de XRPD de polimorfo de tipo A de sal de cloruro del compuesto (I)

Pos. [°2θ]	Altura [cm]	FWHM izq. [°2θ]	espacio d [Å]	Int. rel. [%]
3,973	791,424	0,0895	22,240	95,67
6,831	827,242	0,1023	12,94	100,00
7,917	387,033	0,1023	11,167	46,79
10,458	376,445	0,1151	8,459	45,51
11,865	313,483	0,1023	7,459	37,89
14,209	214,622	0,1023	6,234	25,94
15,793	798,100	0,1151	5,611	96,48
17,018	82,976	0,5117	5,21	10,03
18,096	95,793	0,154	4,902	11,58
19,758	161,731	0,1279	4,493	19,55
20,891	49,5	0,2047	4,252	5,98
22,0313	51,738	0,307	4,035	6,25
25,225	59,497	0,307	3,531	7,19

Ejemplo 11: preparación de sales de sulfato cristalinas del compuesto (I) (referencia)

- Se preparó el polimorfo de tipo A de sal de sulfato del compuesto (I) de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se combinaron aproximadamente 0,9 g de tipo A de base libre del compuesto (I) con 4,6 ml de DCM en un cristizador de 10 ml seguido de agitación a aproximadamente 20 °C para obtener una solución transparente. Se añadieron gradualmente 7,44 ml de H₂SO₄ 0,2 M durante 0,5 horas con agitación. El contenido se transfirió a un segundo cristizador de 100 ml para retirar el material similar a gel. La solución se calentó hasta 35 °C seguido de la adición de 5,5 ml de ACN. Se añadieron 100 mg de semilla de tipo A de sal de sulfato del compuesto (I) para formar una mezcla turbia. La mezcla se agitó a 35 °C durante 0,5 horas y se añadieron 60 ml de ACN durante 12 horas. Después de esto, la mezcla se enfrió hasta 20 °C durante 2 horas y a continuación se agitó a 20 °C durante 3 horas. Los cristales se aislaron por filtración y se lavaron con 2 ml de ACN. Los cristales húmedos se secaron a 45 °C a vacío durante 4 horas. Los sólidos se recogieron proporcionando 1,1 g con un rendimiento de aproximadamente un 87,9 %. Los cristales se caracterizaron por XRPD (figura 30), TGA/DSC, RMN de ¹H y HPLC. Los resultados de TGA indicaron una pérdida de peso de un 9,1 % hasta 100 °C. Los resultados de DSC indicaron tres endotermas a 138,0 °C, 216,8 °C y 272,0 °C (temperatura máxima). Los resultados de RMN de ¹H indicaron un 5,8 % de ACN residual en el tipo A de sulfato del compuesto (I). Los resultados de HPLC indicaron una pureza de un 99,48 %.
- Se evaluó la estequiometría de la formación de sulfato en la que se prepararon dos lotes de tipo A de sulfato del compuesto (I) como se describe en otra parte en el presente documento y en proporciones molares de base libre del compuesto (I) con respecto a anión sulfato de 0,49:1 y 0,81:1. Se observó tipo A de base libre sin reaccionar en el lote preparado en una proporción molar de 0,49:1, lo que sugiere que es más probable que el tipo A de sulfato del compuesto (I) sea una sal de monosulfato. Los resultados de XRPD se presentan en la figura 31. Los datos de picos de XRPD para el polimorfo de tipo A de sal de sulfato del compuesto (I) se enumeran en la tabla 29.

Tabla 29: datos de XRPD de polimorfo de tipo A de sal de sulfato del compuesto (I)

ES 3 022 188 T3

Pos. [°2θ]	Altura [cm]	FWHM izq. [°2θ]	espacio d [Å]	Int. rel. [%]
3,722	442,219	0,1151	23,741	52,28
5,17	366,646	0,1791	17,094	43,34
7,28	332,047	0,1535	12,143	39,25
8,115	353,807	0,1535	10,895	41,83
10,336	591,699	0,1535	8,559	69,95
11,525	628,358	0,2303	7,678	74,28
13,121	347,351	0,2047	6,748	41,06
13,755	425,278	0,1023	6,438	50,28
14,712	433,923	0,179	6,021	51,3
15,057	457,369	0,1791	5,884	54,07
16,294	845,897	0,1663	5,44	100
16,955	204,818	0,4093	5,229	24,21
18,282	429,418	0,307	4,853	50,76
19,736	406,63	0,307	4,498	48,07
20,596	211,892	0,2558	4,313	25,05
21,272	174,449	0,2047	4,177	20,62
22,356	246,142	0,4093	3,977	29,1
23,215	149,993	0,4093	3,832	17,73
24,935	118,488	0,2558	3,571	14,01
25,943	171,613	0,358	3,435	20,29
26,52	161,794	0,307	3,361	19,13
27,967	93,482	0,307	3,19	11,05
31,514	21,405	0,614	2,839	2,53

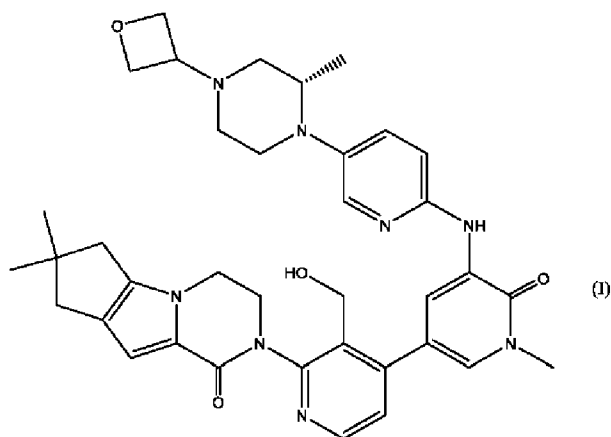
5 Cuando se introducen elementos de la presente divulgación o el/los modo(s) de realización preferente(s) de la misma, los artículos "un", "una", "el/la" y "dicho/dicha" pretenden querer decir que existen uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser inclusivos y querer decir que pueden existir elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

10 La presente descripción escrita usa ejemplos para divulgar la invención, incluyendo el mejor modo, y también para posibilitar que cualquier experto en la técnica practique la invención, incluyendo fabricar y usar cualquier dispositivo o sistema y realizar cualquier procedimiento incorporado. El alcance patentable de la invención se define por las reivindicaciones, y puede incluir otros ejemplos que se le ocurran a los expertos en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Una composición, que comprende:

- 5 (1) un componente polimérico, en el que el componente polimérico es: copolímero de metacrilato; copolímero de metacrilato de amino; polietilenglicol, o cualquier combinación de los mismos; y
- (2) de un 20 % en peso a un 50 % en peso de la base libre de estructura (I):



10

en la que la composición es una dispersión sólida amorfa.

15

2. La composición de la reivindicación 1, en la que el componente polimérico es un copolímero de metacrilato de amino.

3. La composición de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la que el contenido en base libre en la composición es de un 30 % en peso a un 50 % en peso.

20

4. Una composición farmacéutica que comprende la composición de la reivindicación 1.

25

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada de trastornos inmunitarios, cáncer, cardiovasculopatía, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos en un paciente aclorhídrico.

30

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada de inflamación sistémica y local, artritis, inflamación relacionada con la supresión inmunitaria, rechazo de trasplante de órganos, alergias, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, dermatitis, asma, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, esclerodermia/esclerosis sistémica, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), vasculitis por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y psoriasis.

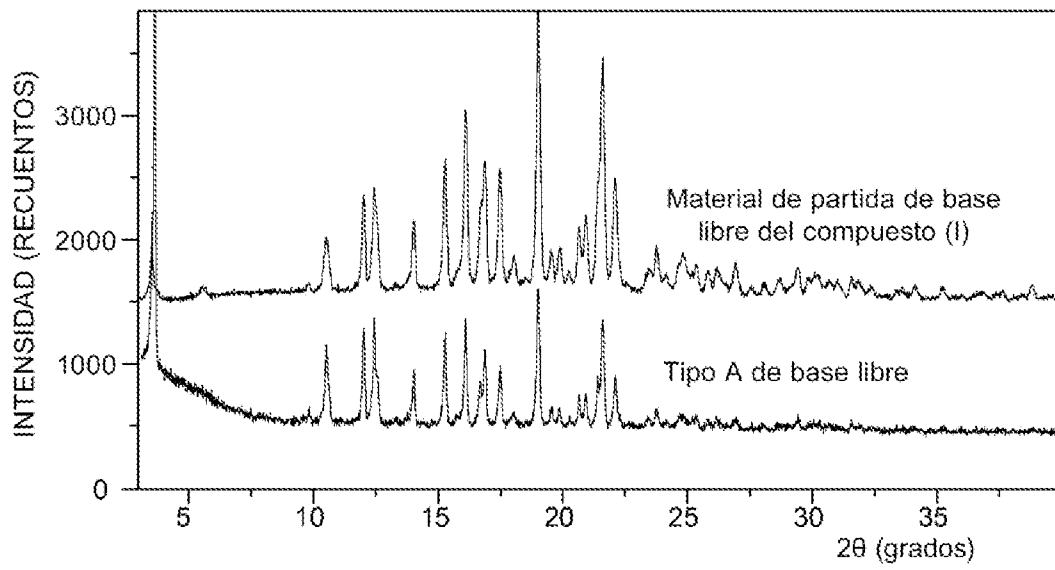


FIG. 1

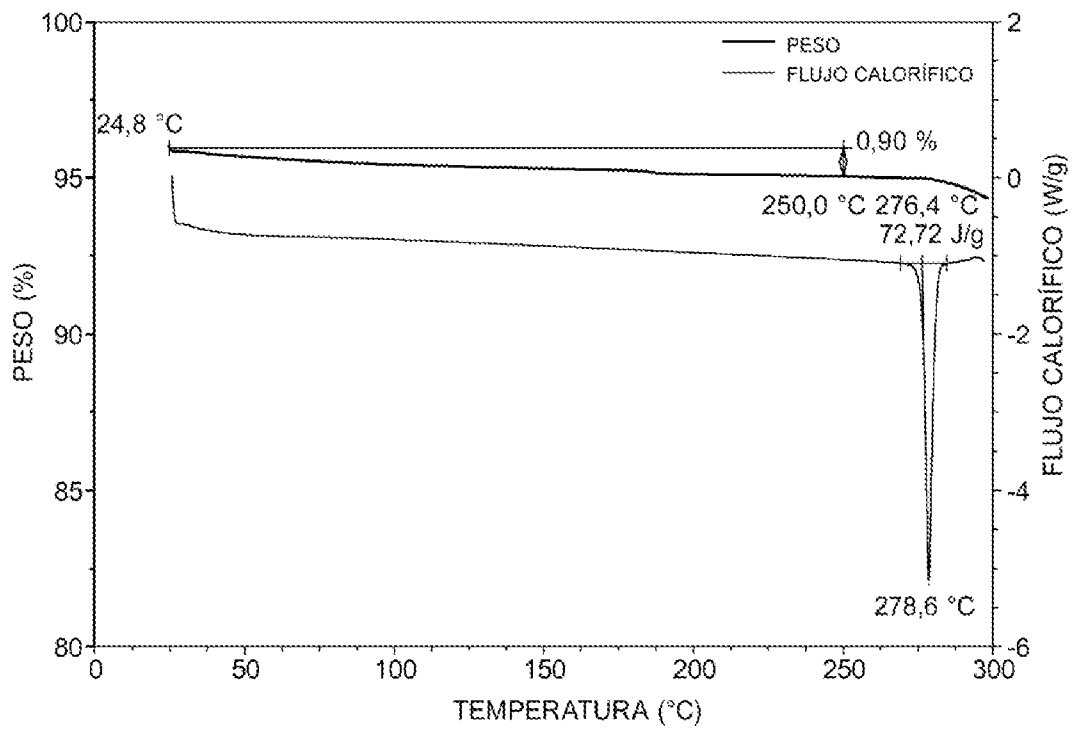


FIG. 2

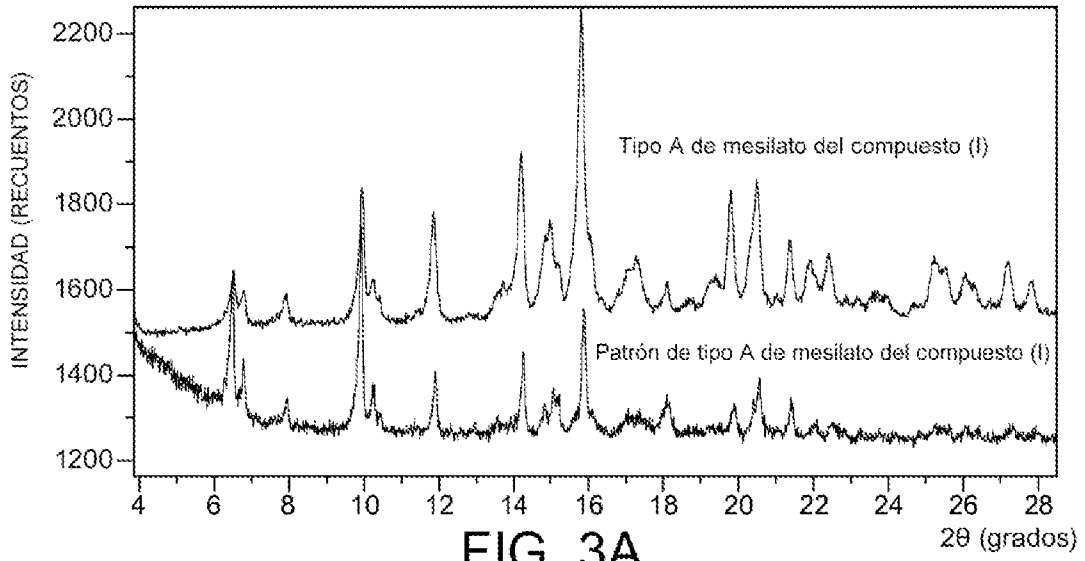


FIG. 3A

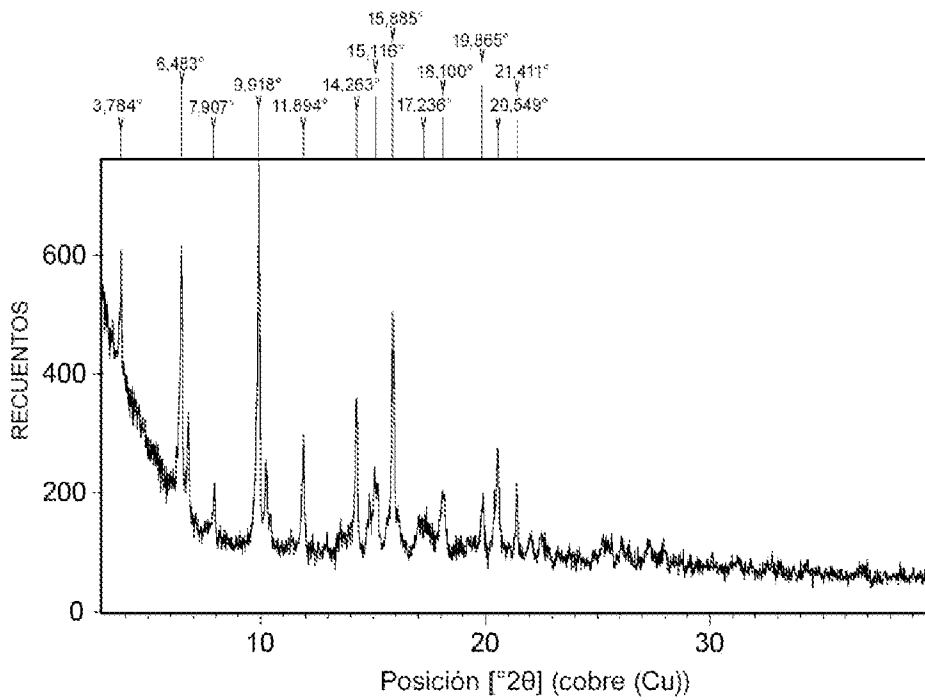


FIG. 3B

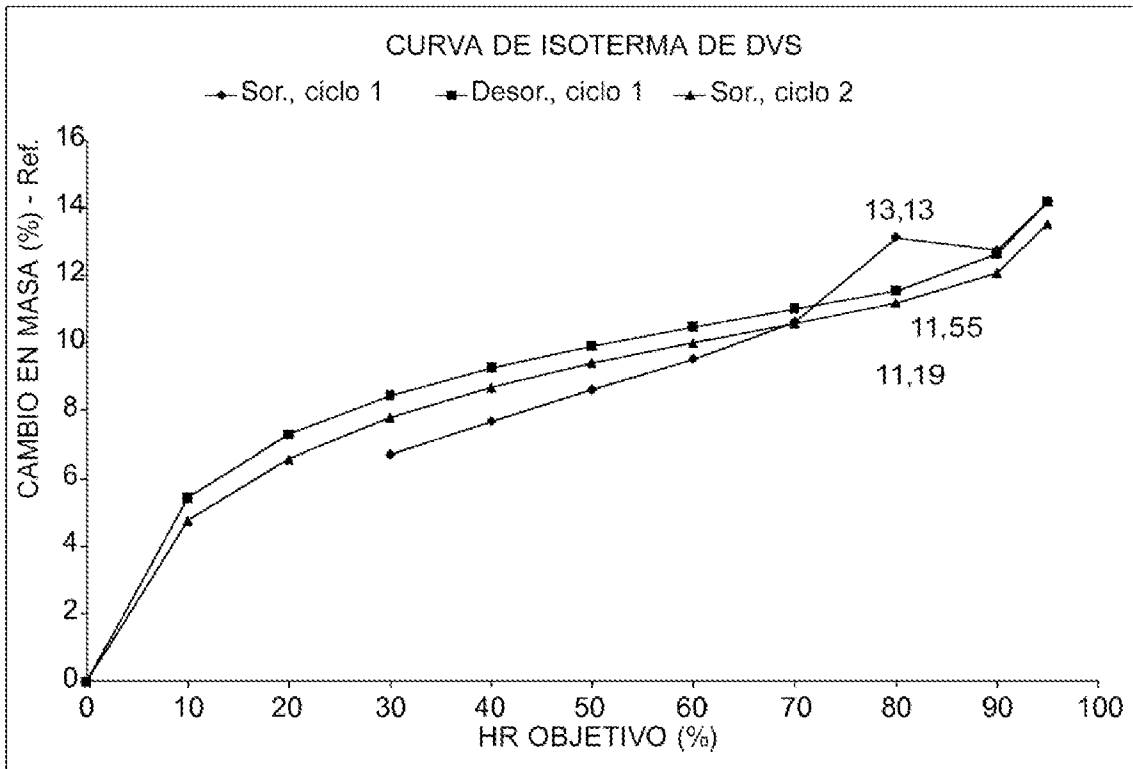


FIG. 4

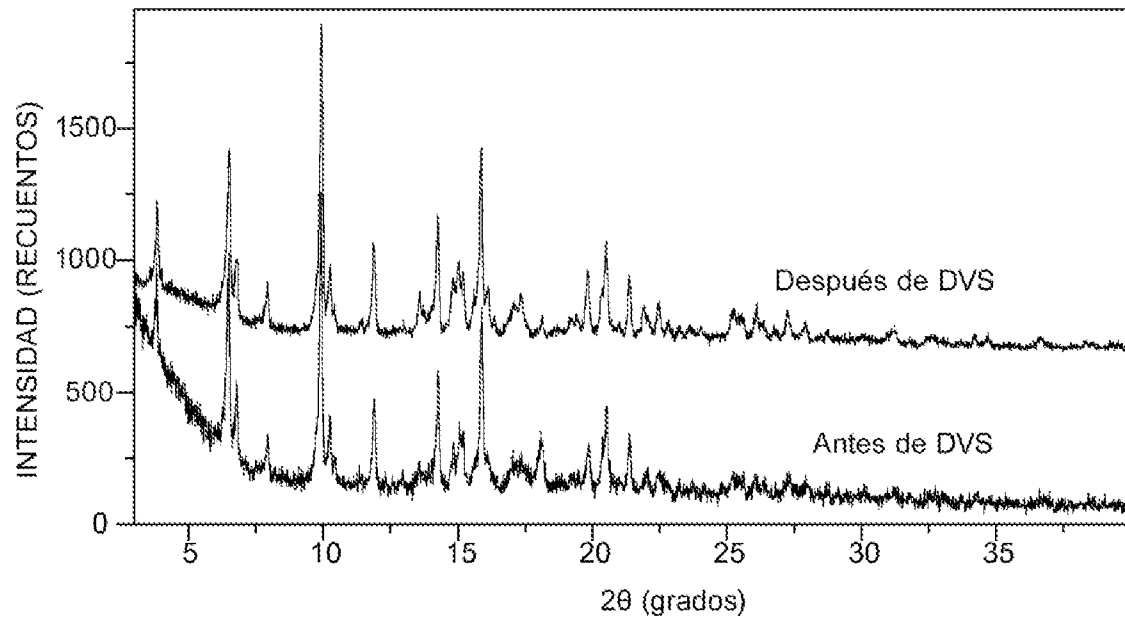


FIG. 5

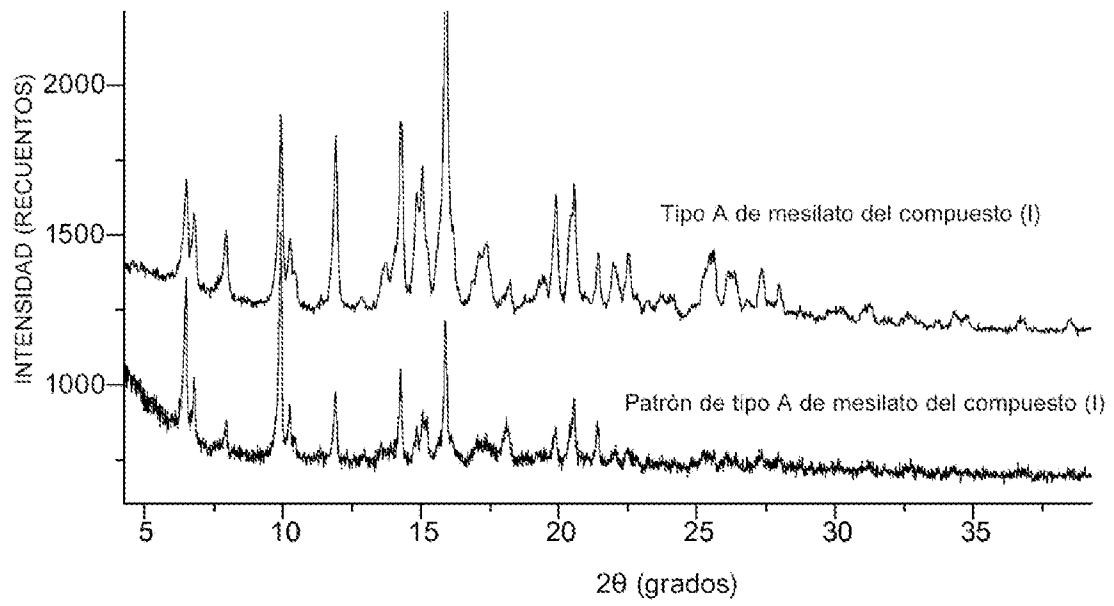


FIG. 6

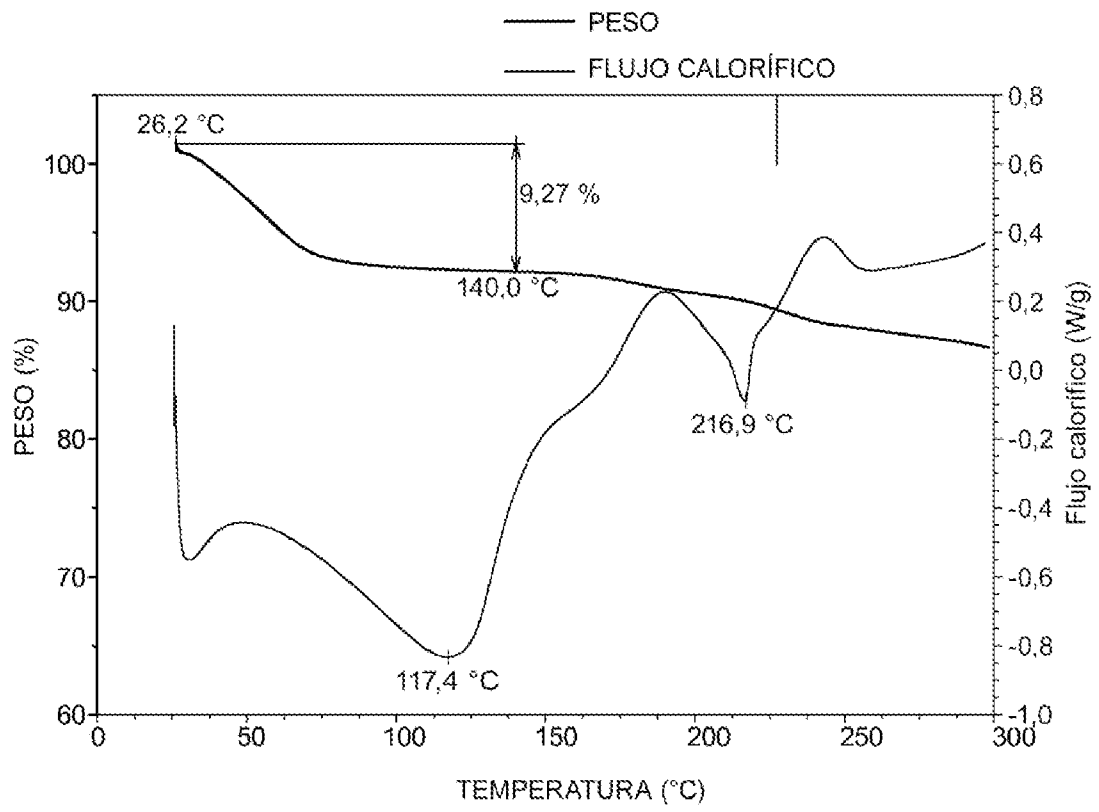


FIG. 7

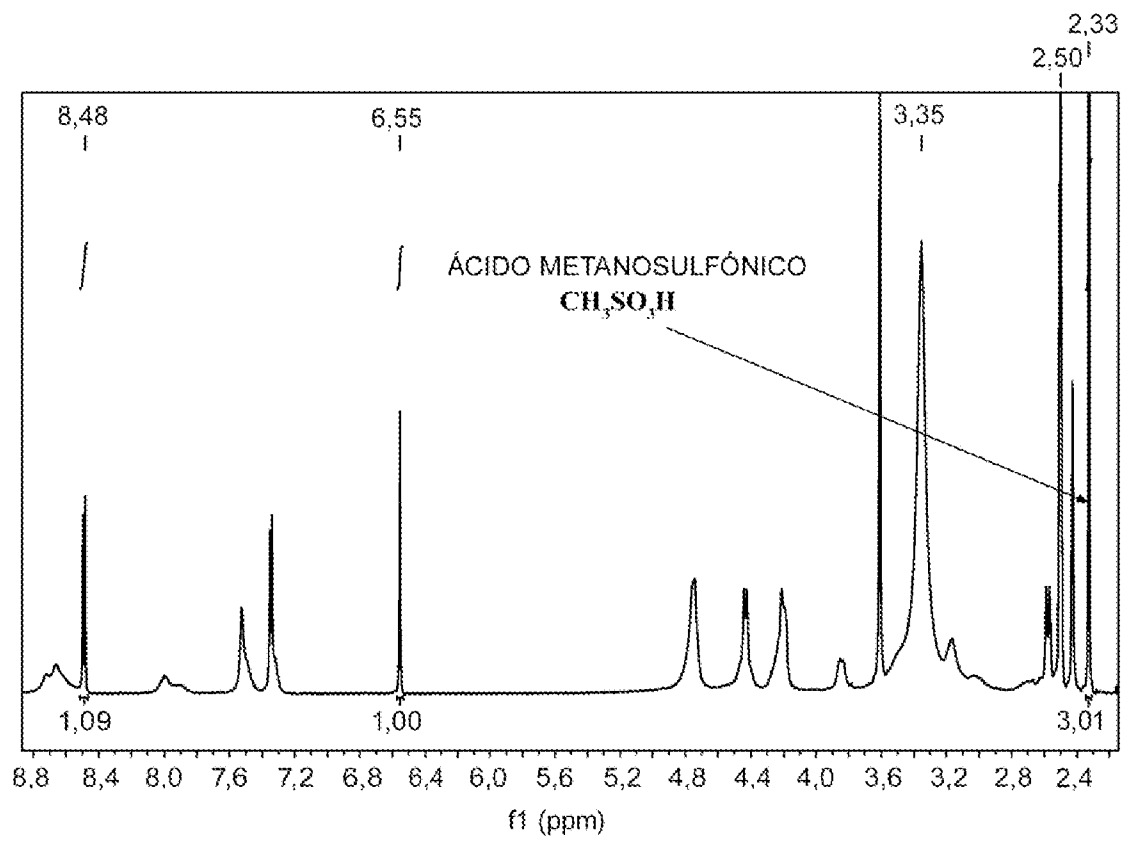


FIG. 8

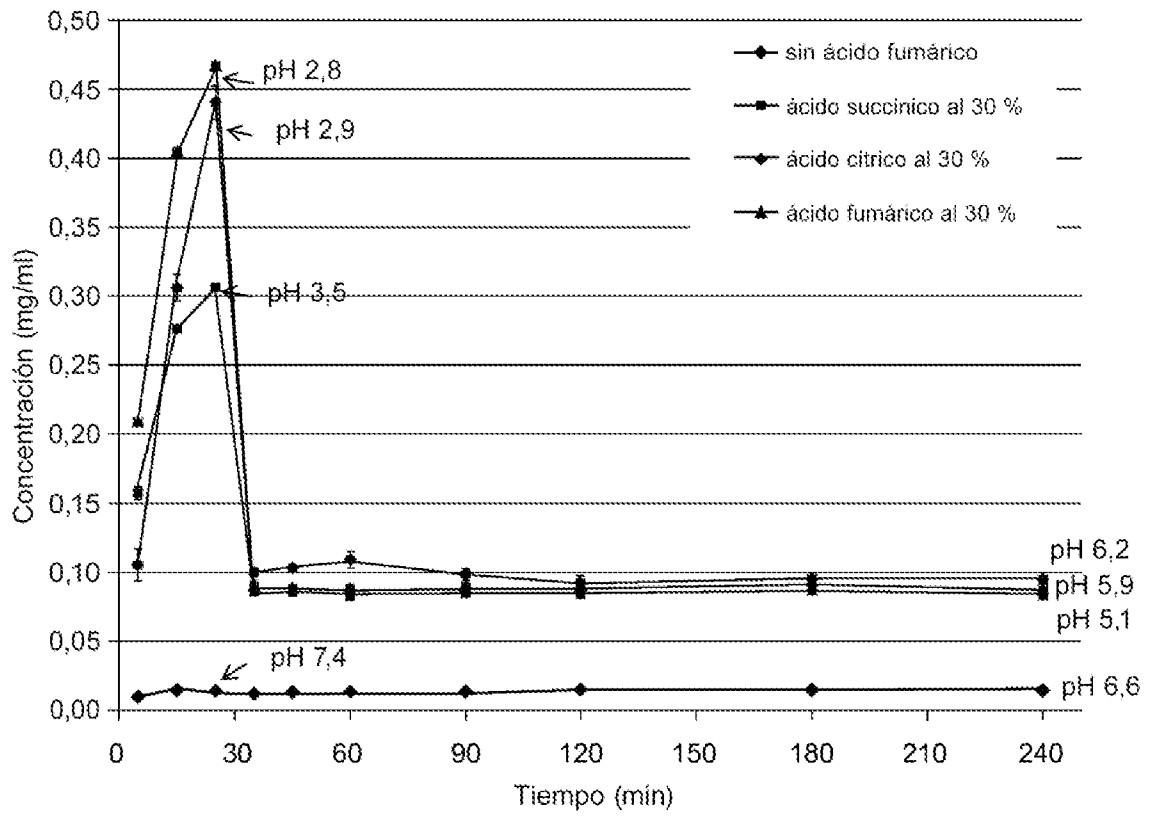


FIG. 9

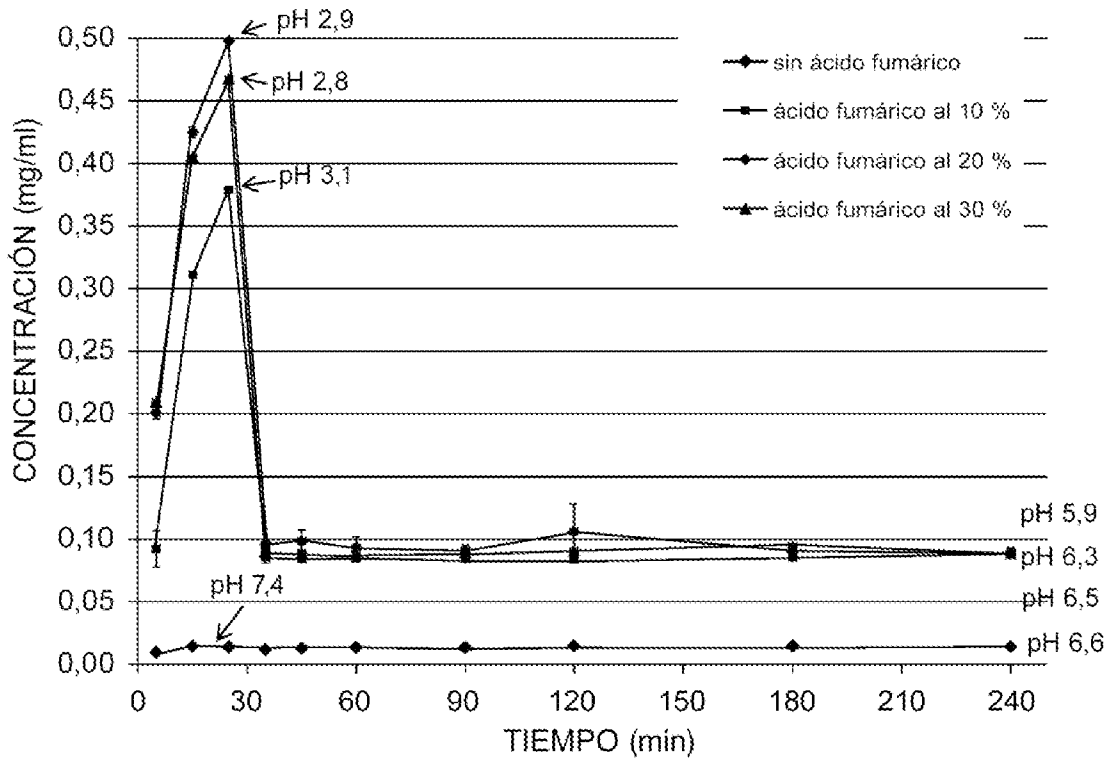


FIG. 10

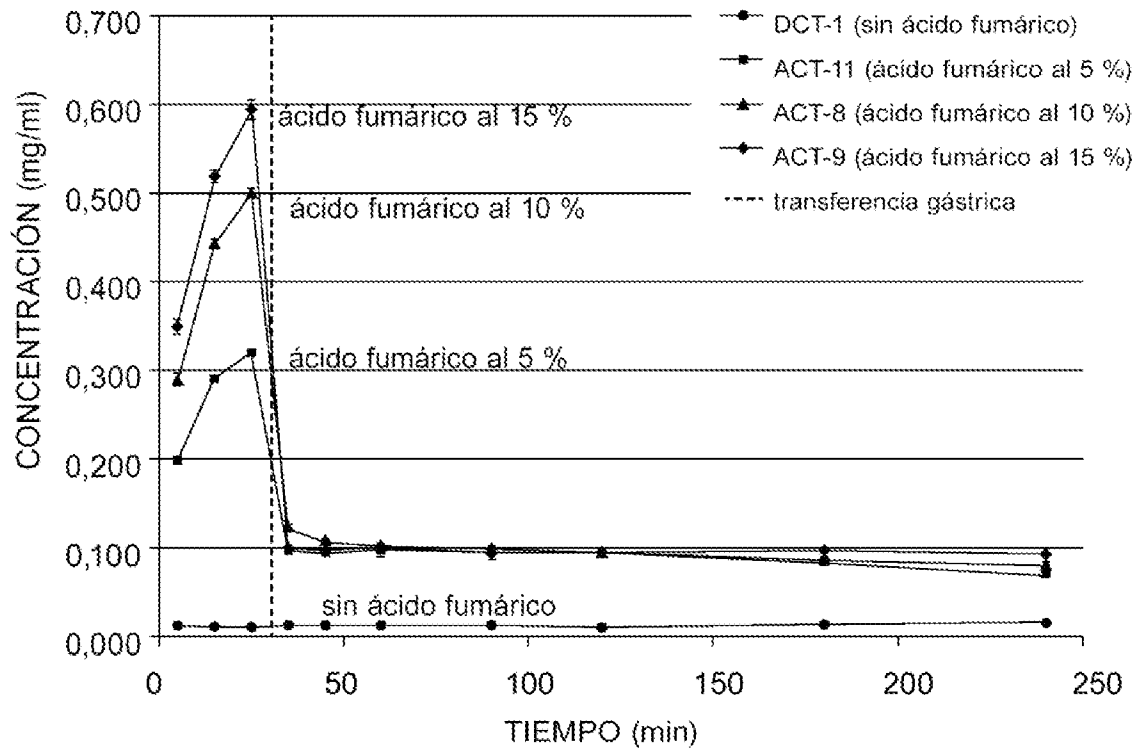


FIG. 11

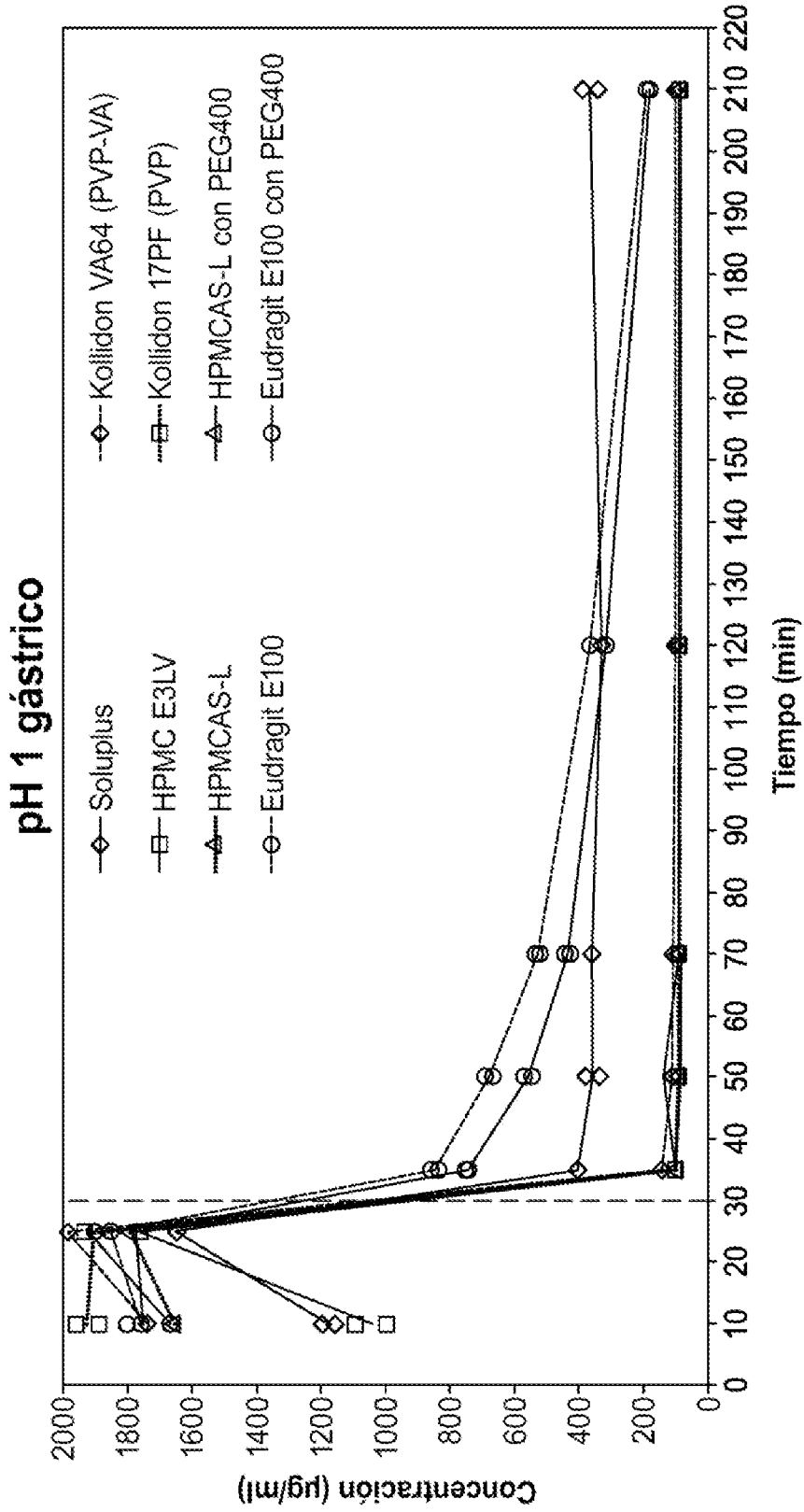


FIG. 12

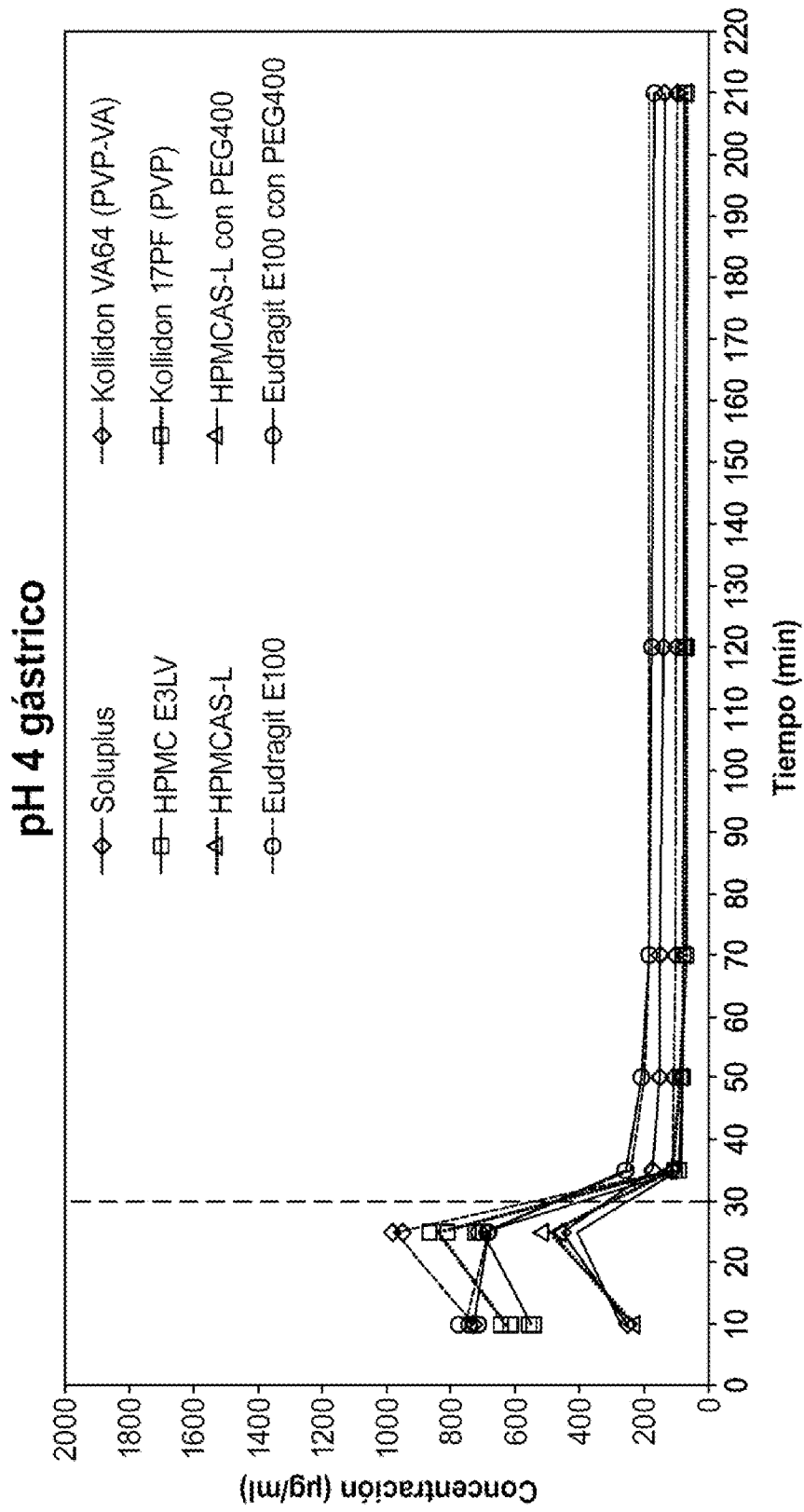


FIG. 13

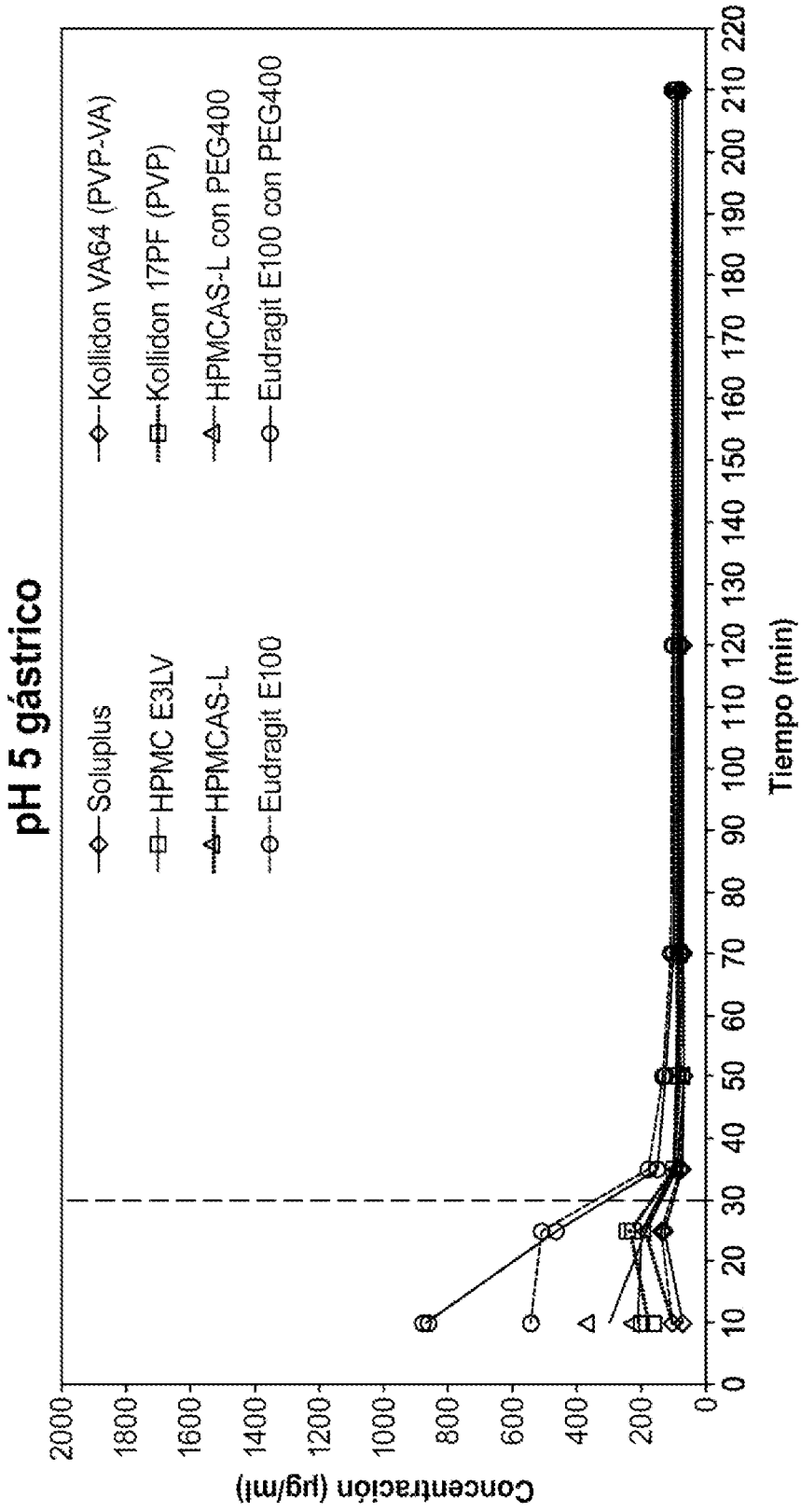


FIG. 14

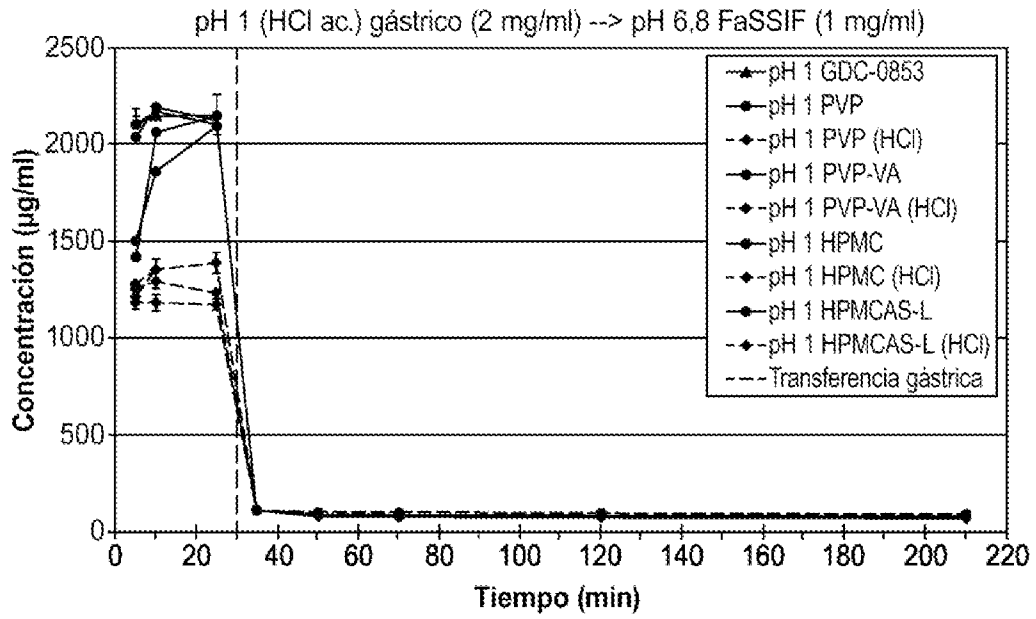


FIG. 15A

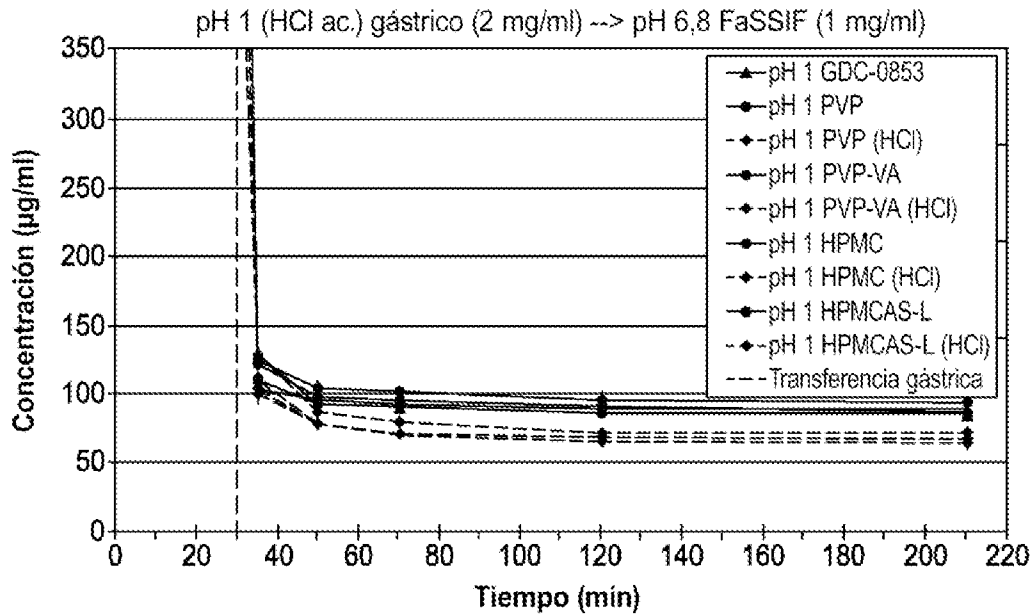


FIG. 15B

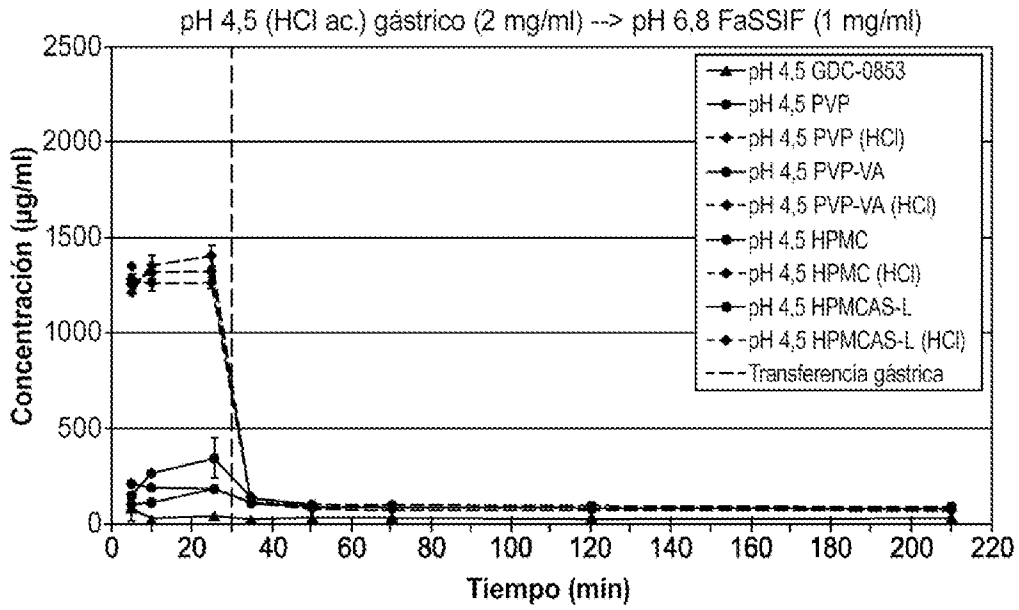


FIG. 16A

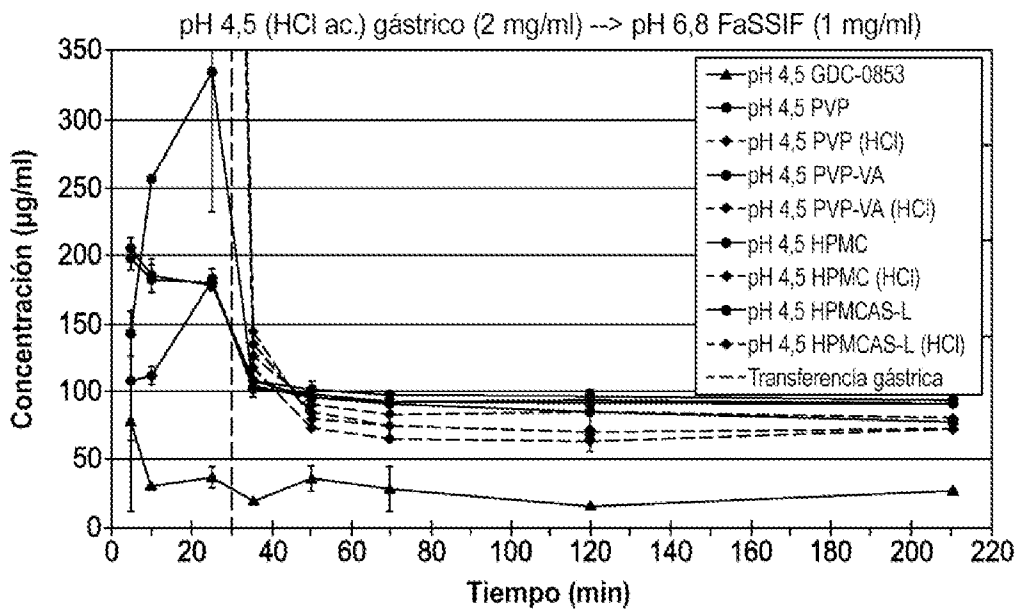


FIG. 16B

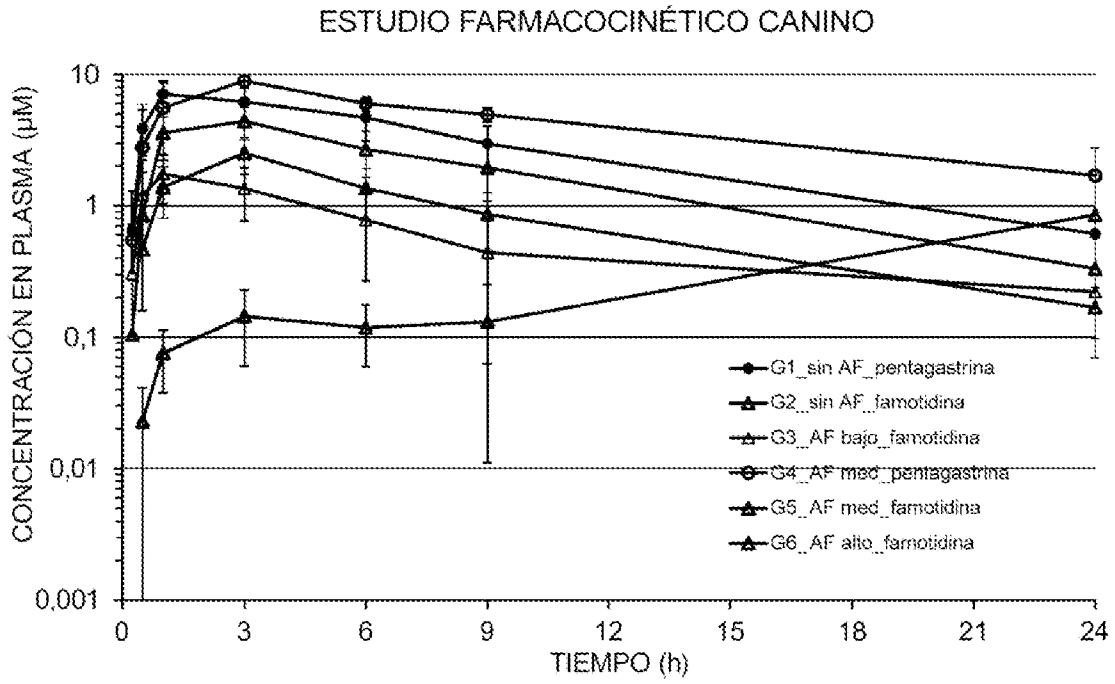


FIG. 17

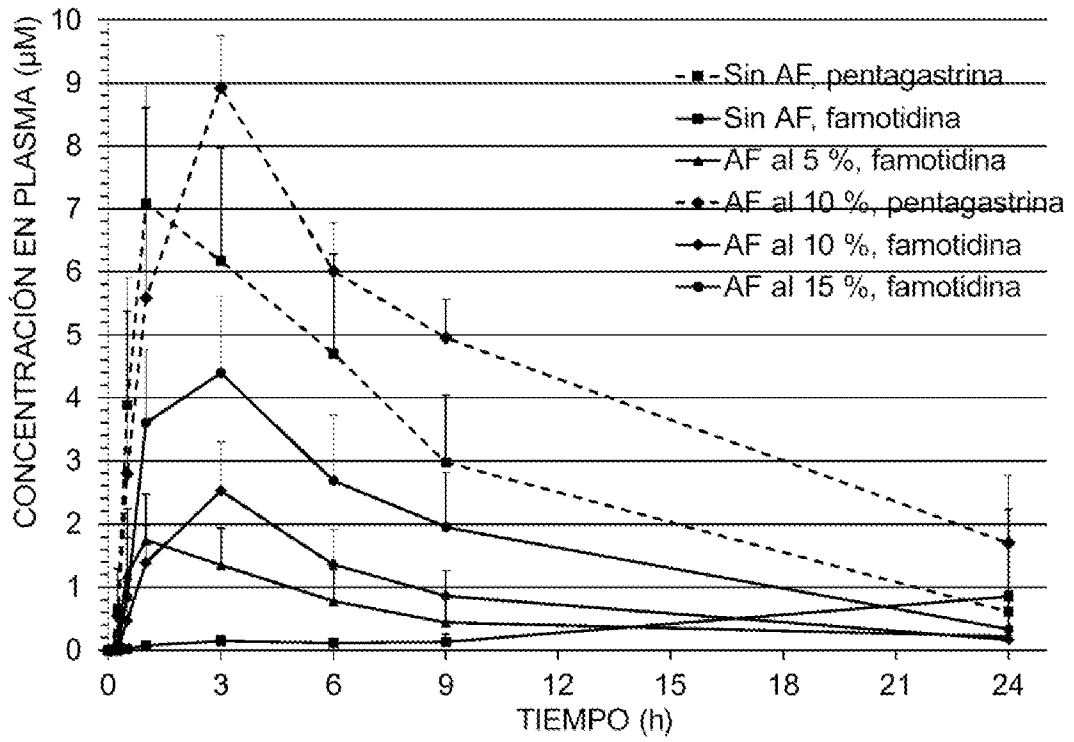


FIG. 18

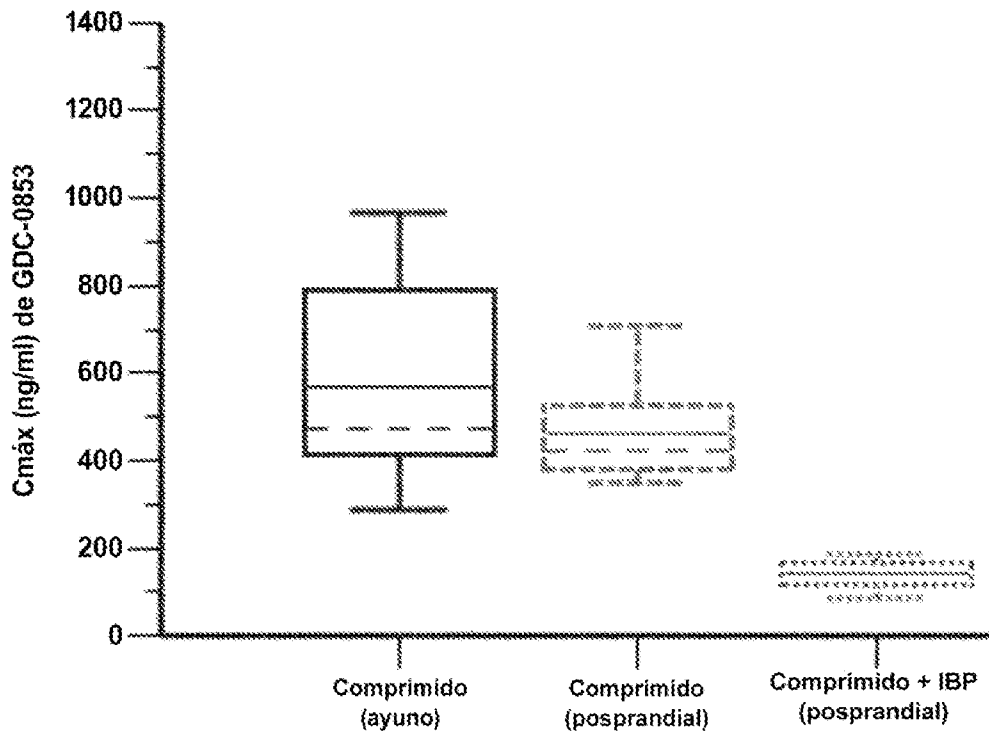


FIG. 19A

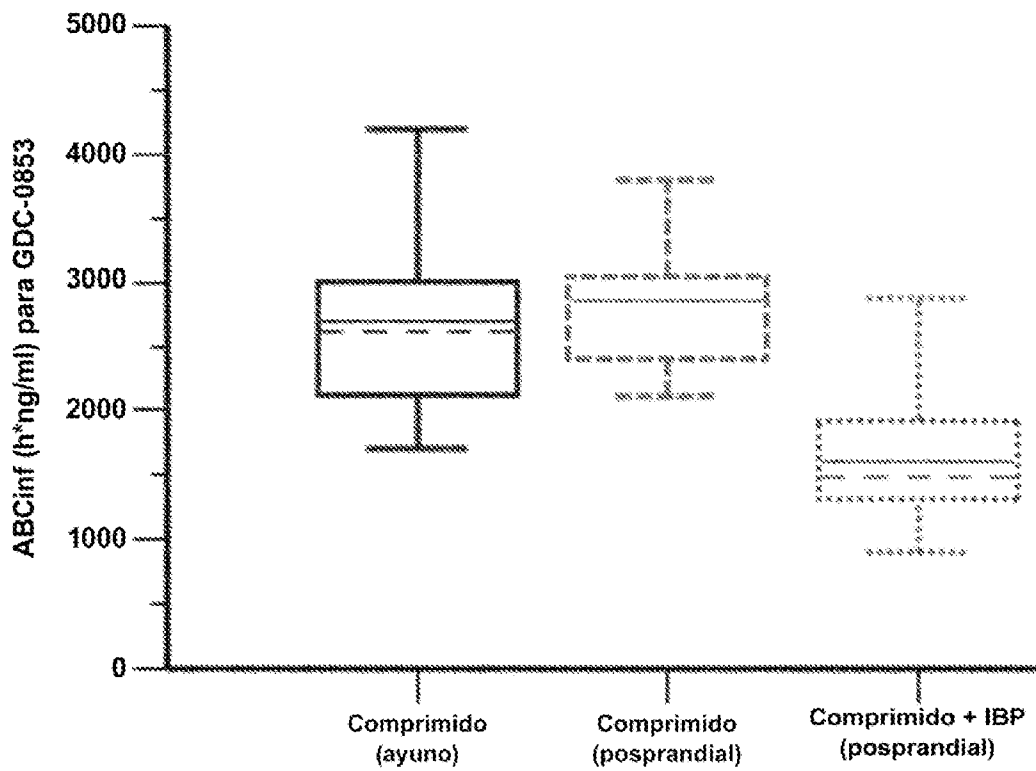


FIG. 19B

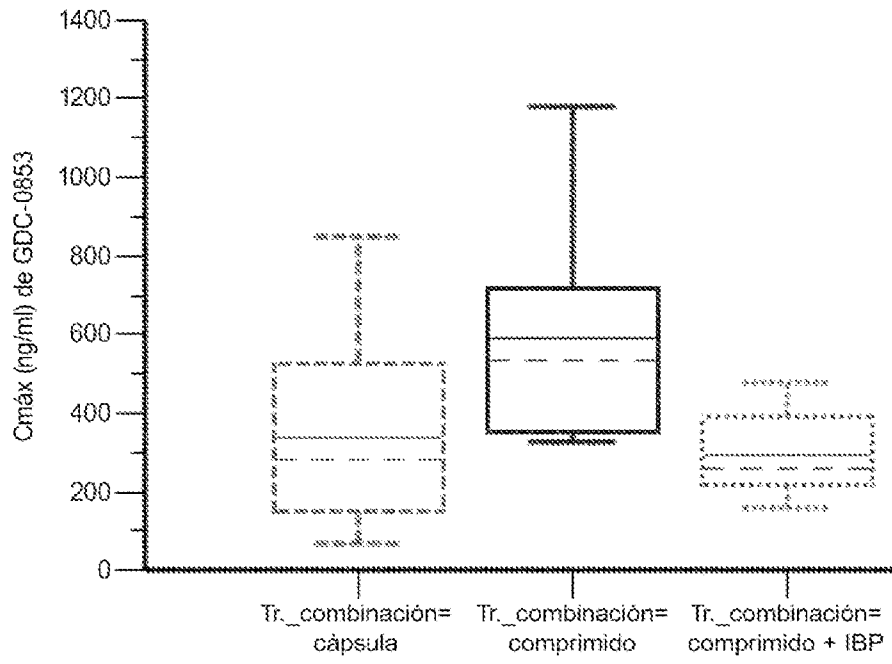


FIG. 20A

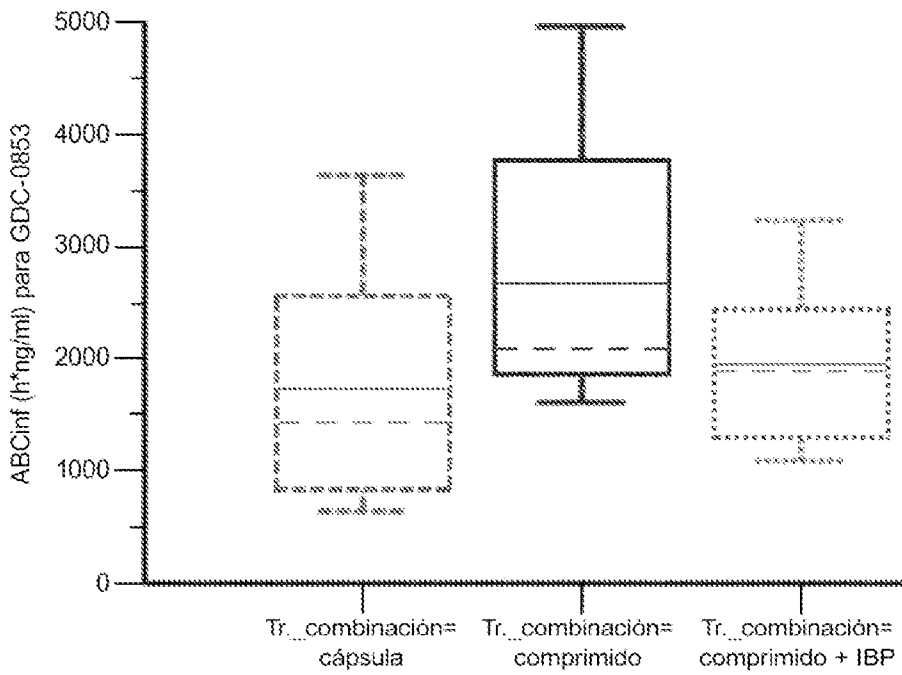


FIG. 20B

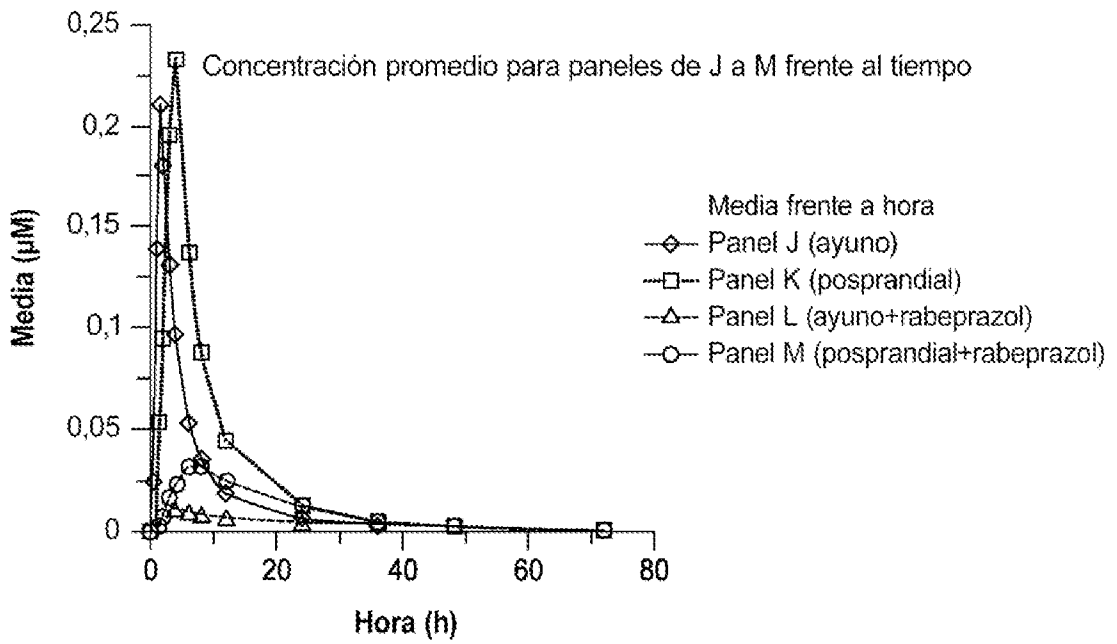


FIG. 21A

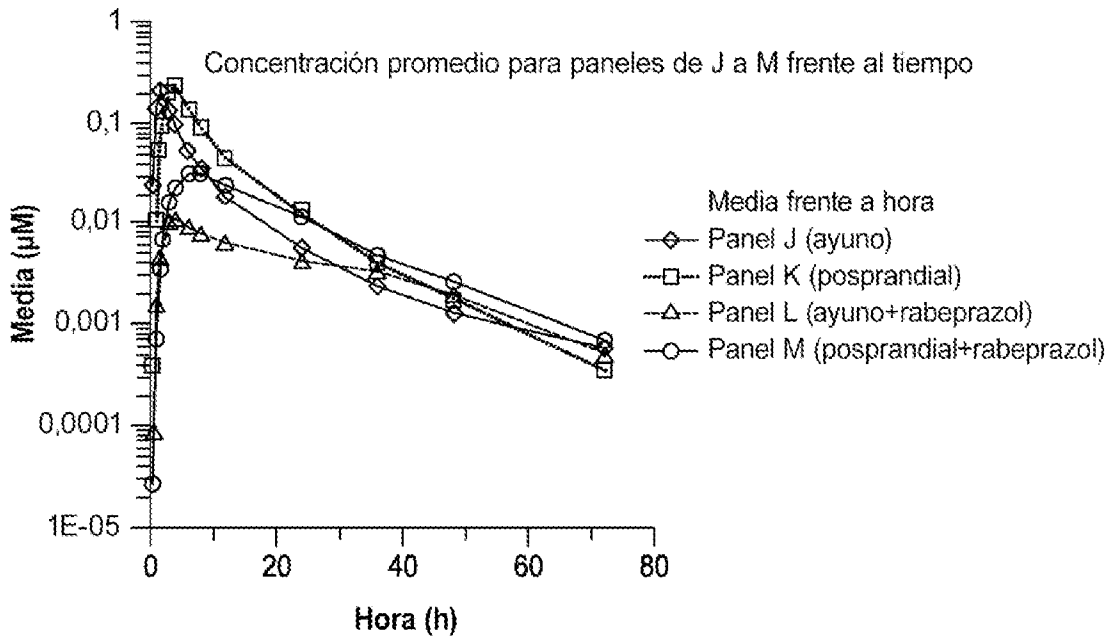


FIG. 21B

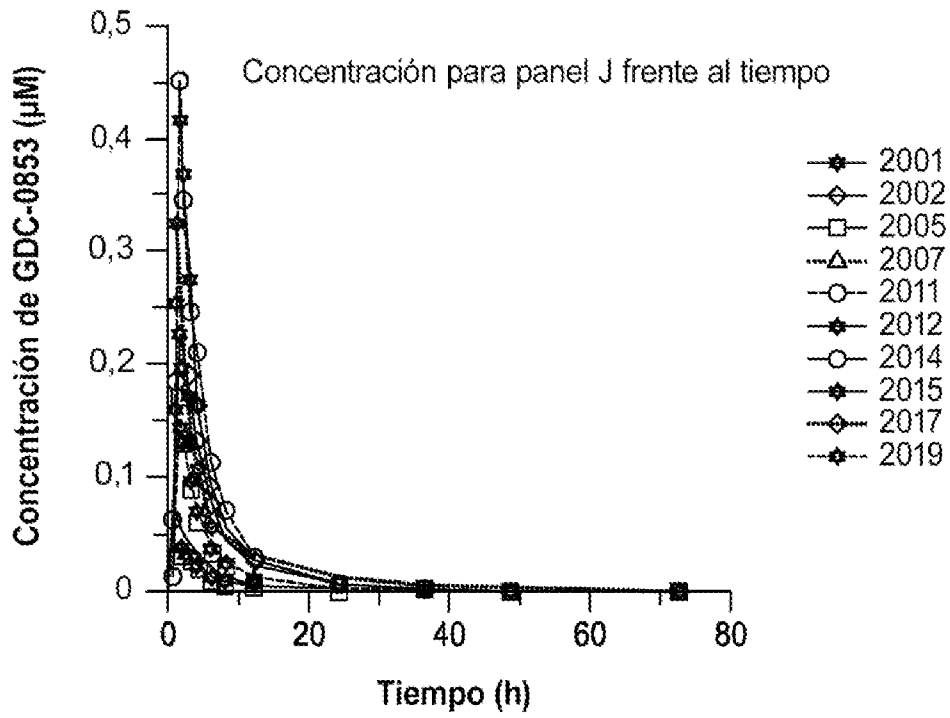


FIG. 22A

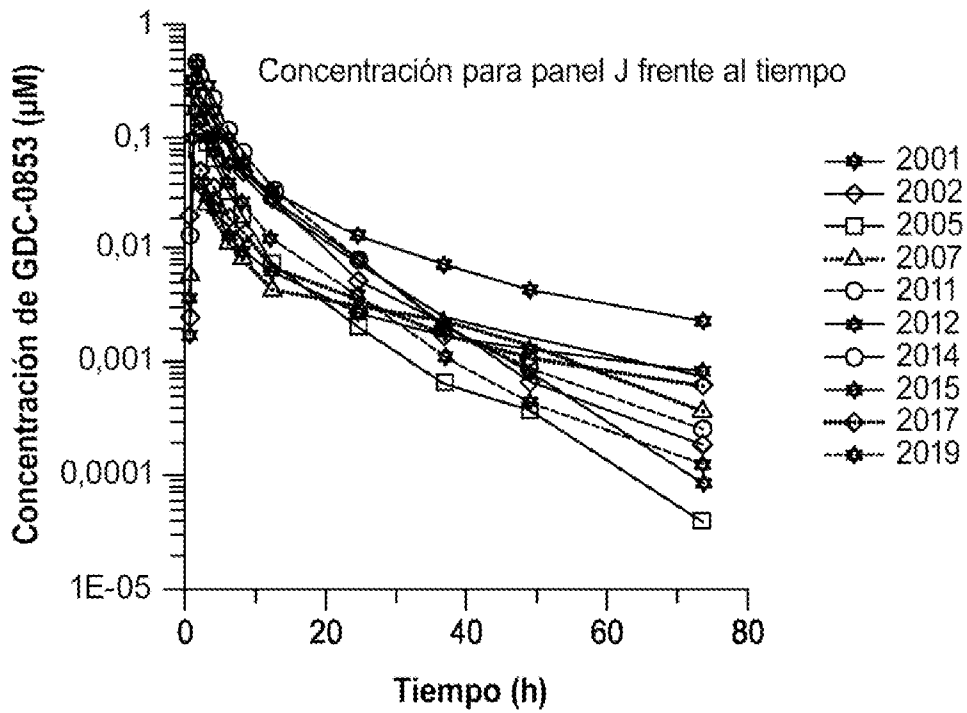


FIG. 22B

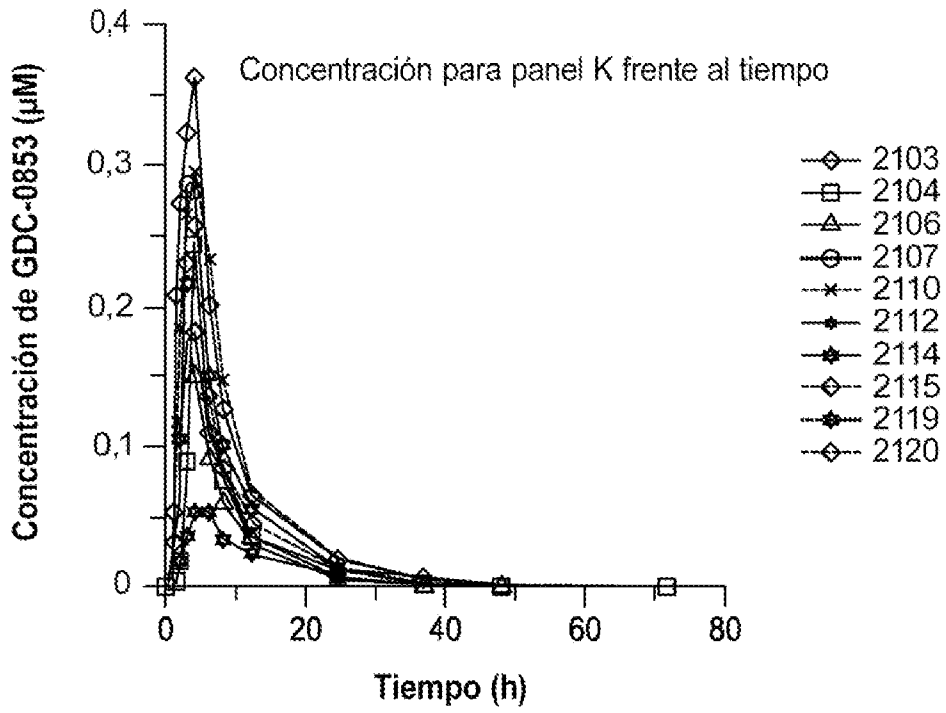


FIG. 23A

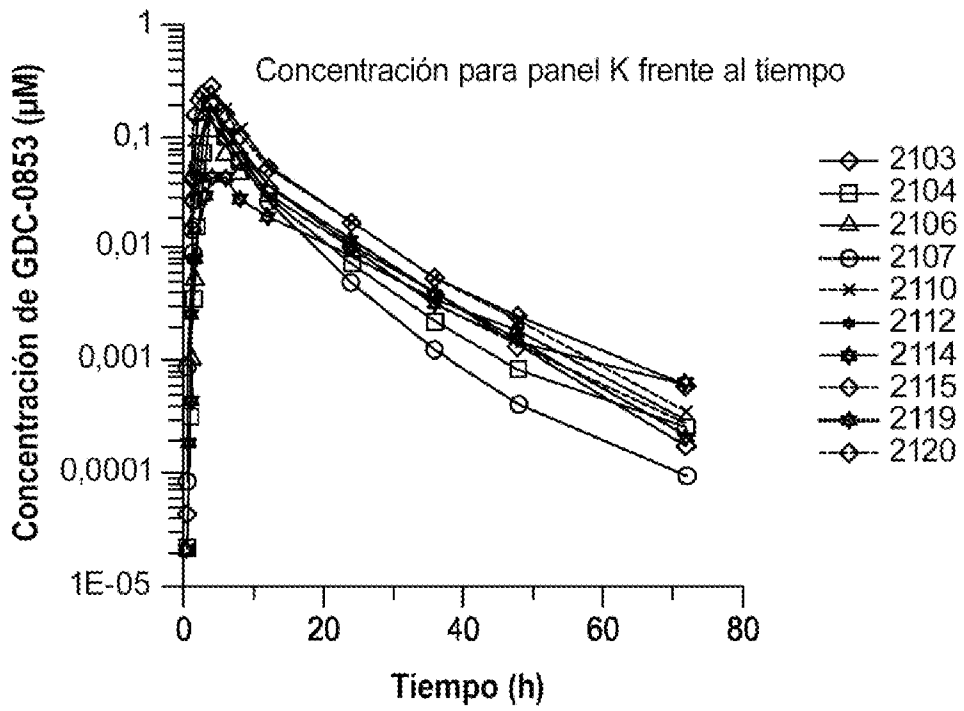


FIG. 23B

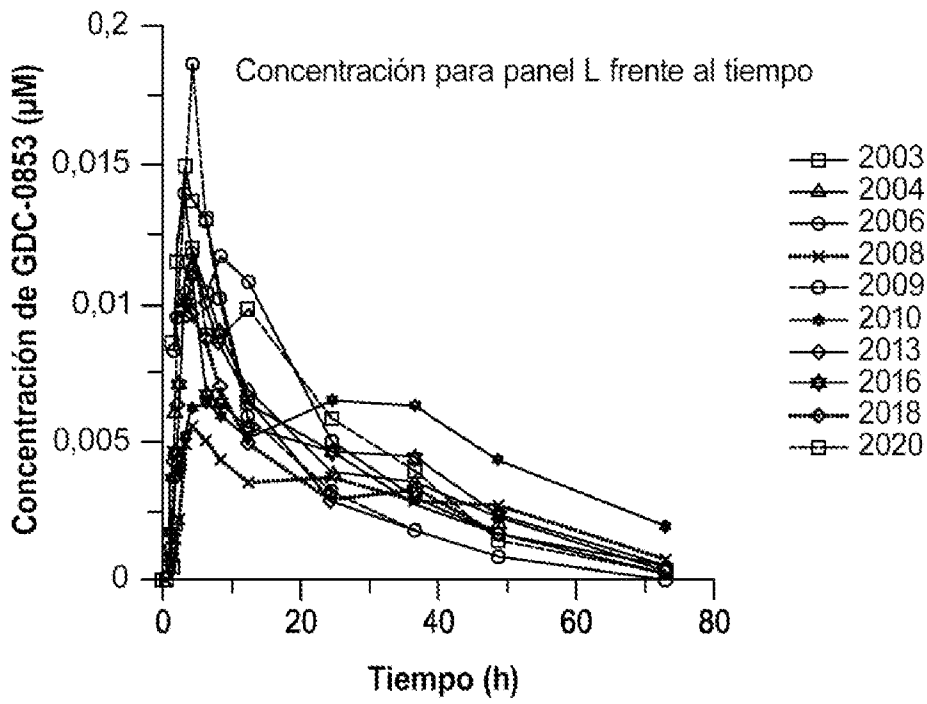


FIG. 24A

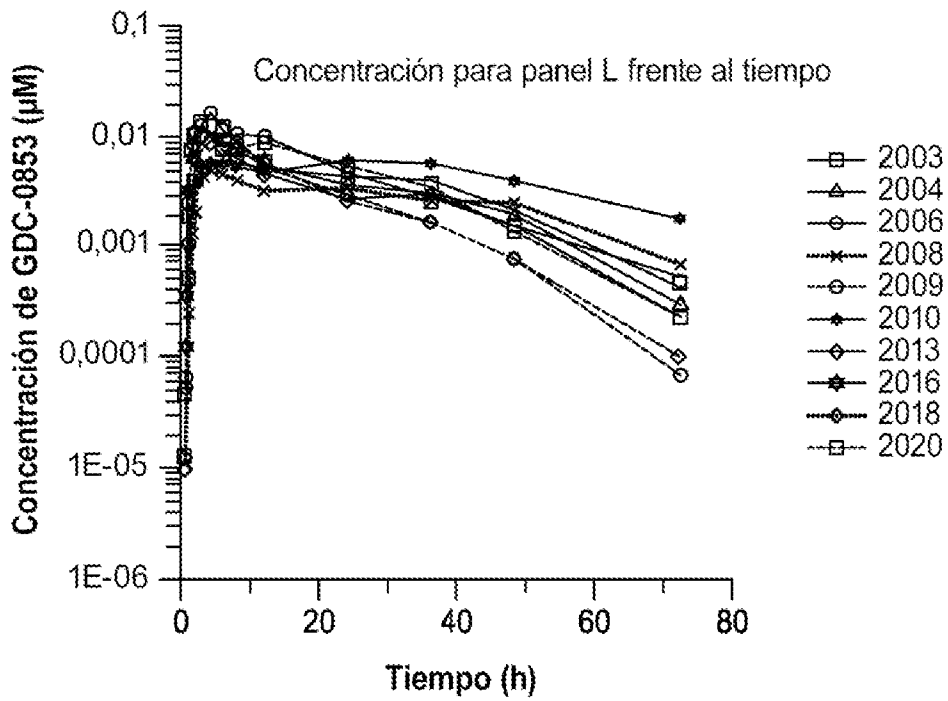


FIG. 24B

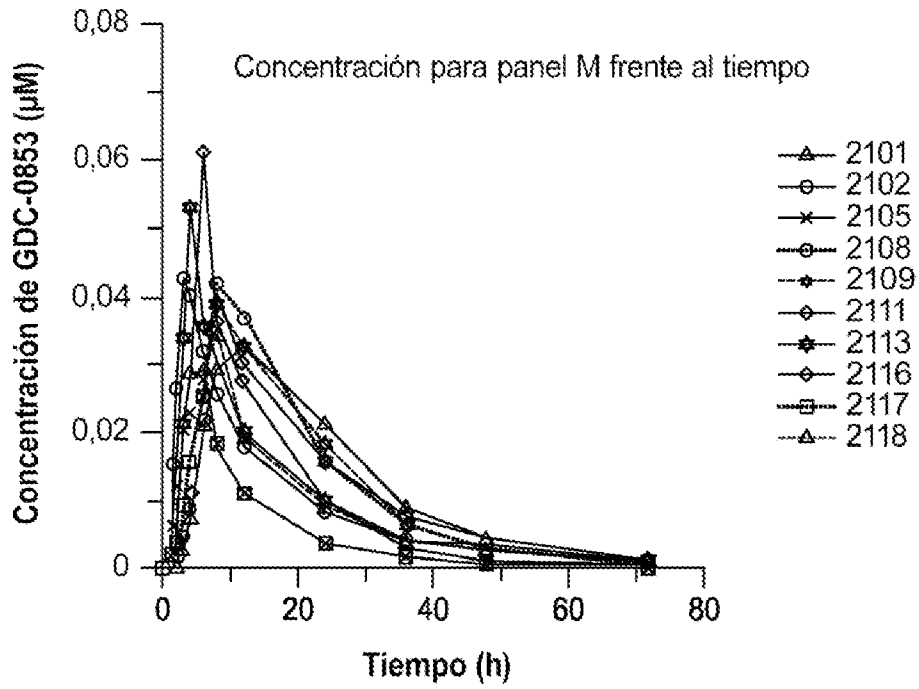


FIG. 25A

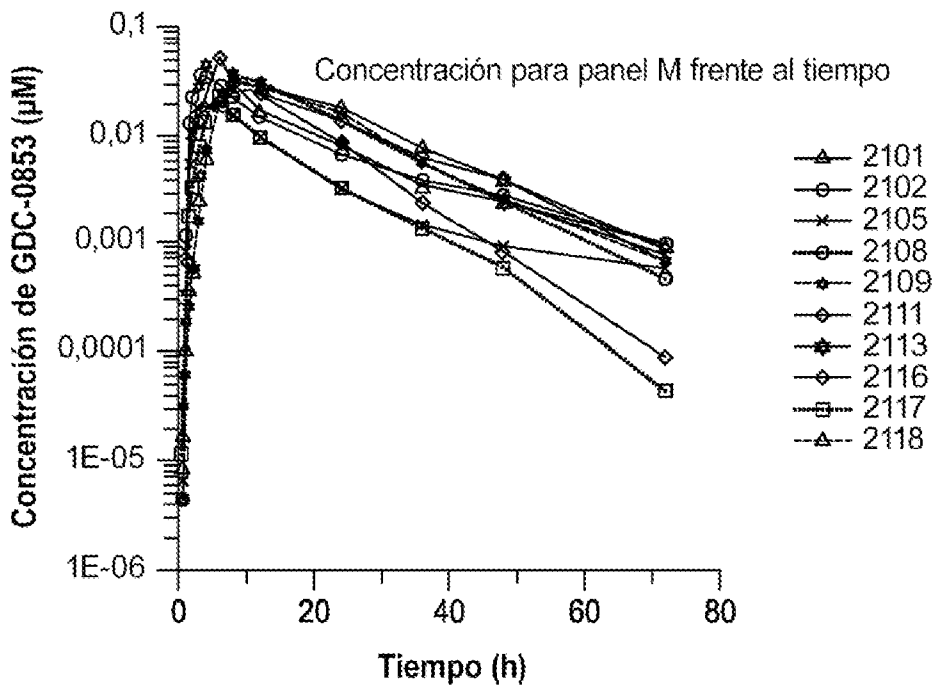


FIG. 25B

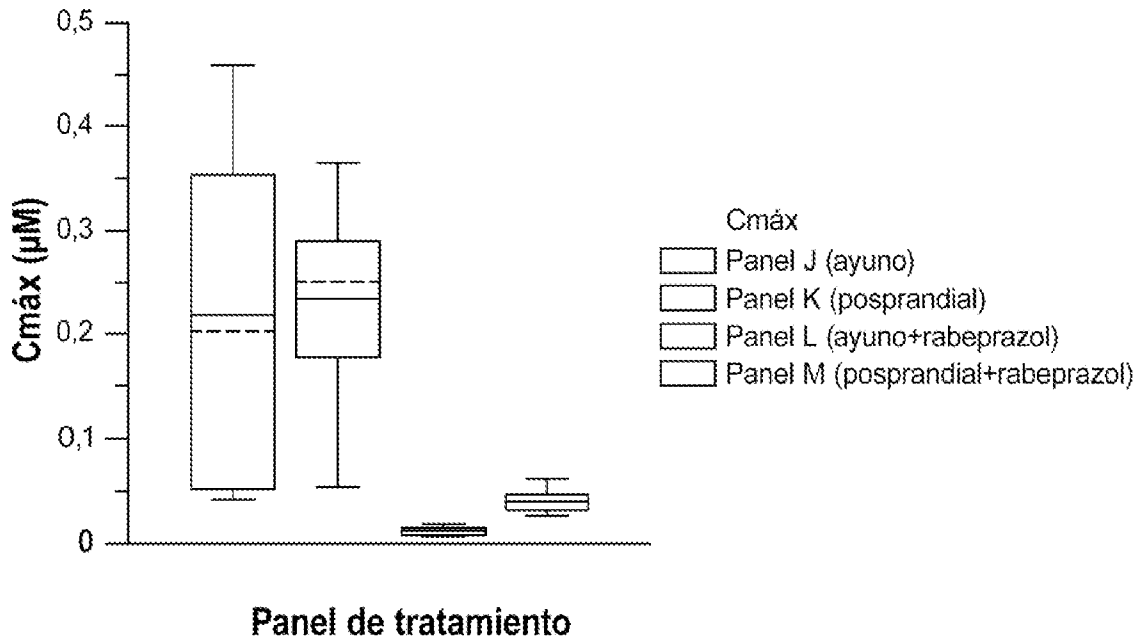


FIG. 26A

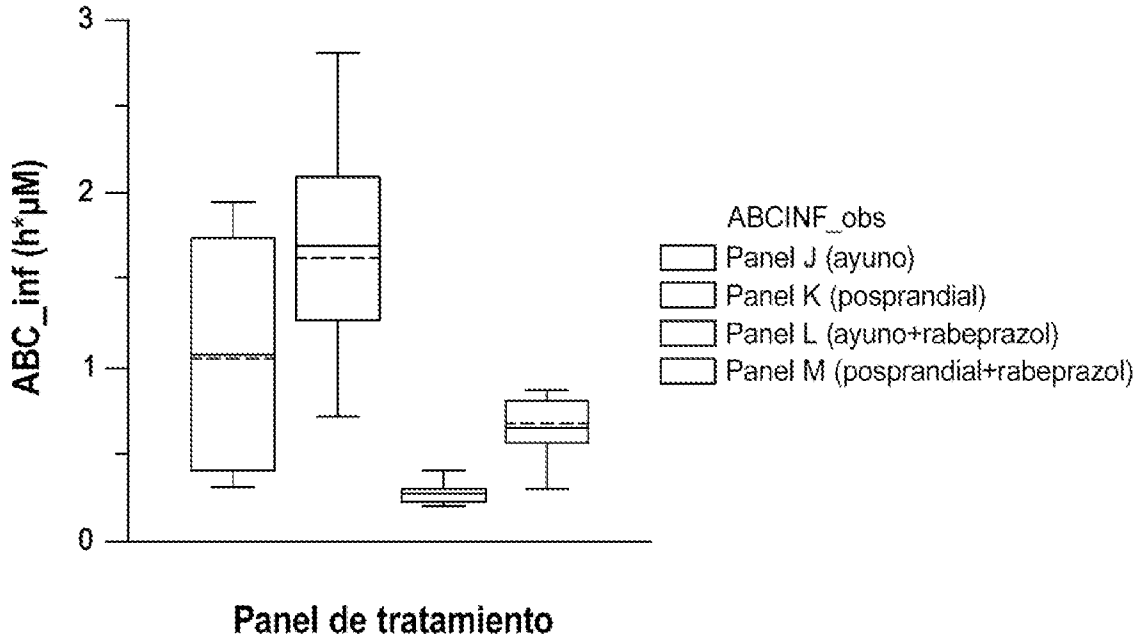


FIG. 26B

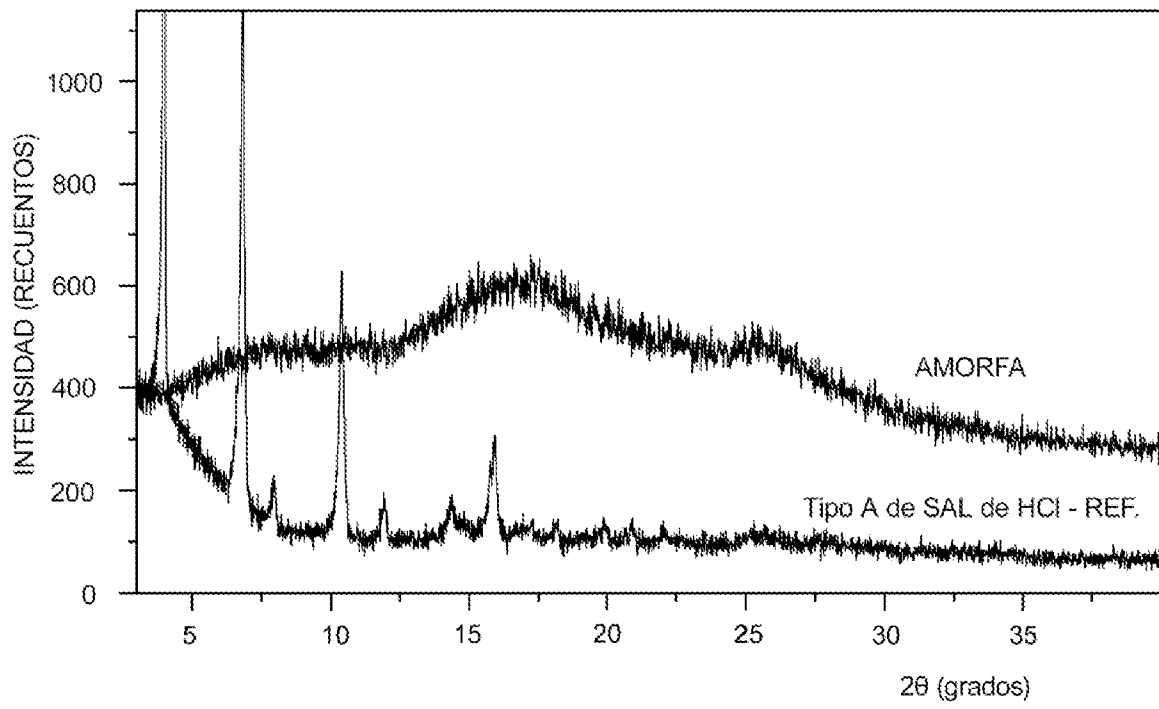


FIG. 27

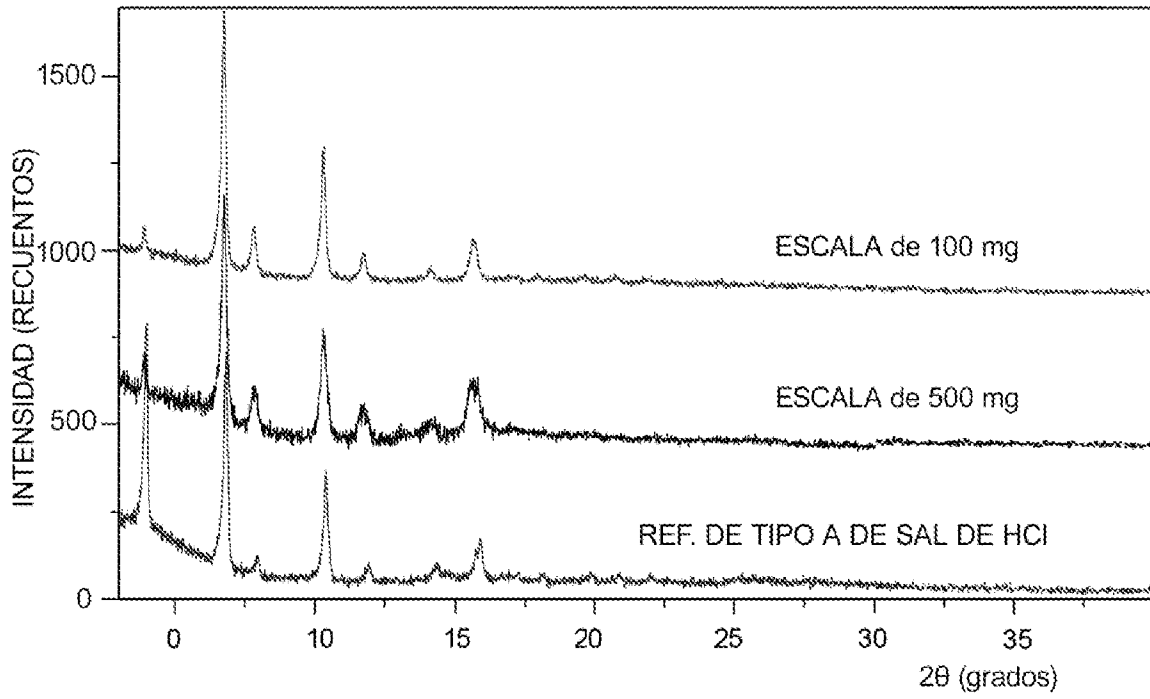


FIG. 28

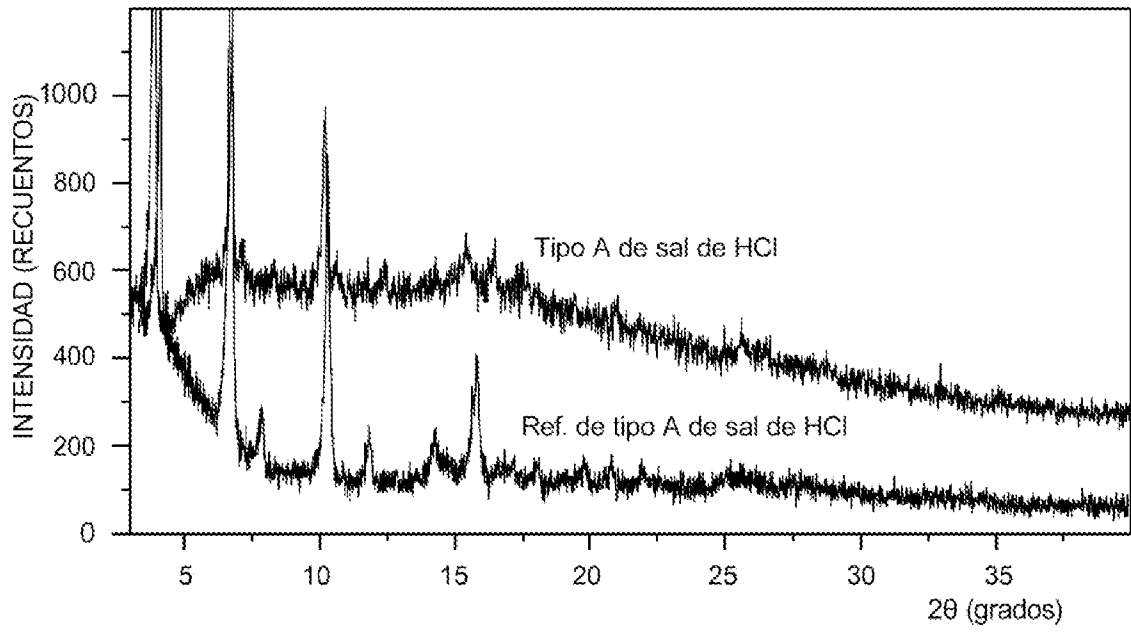


FIG. 29

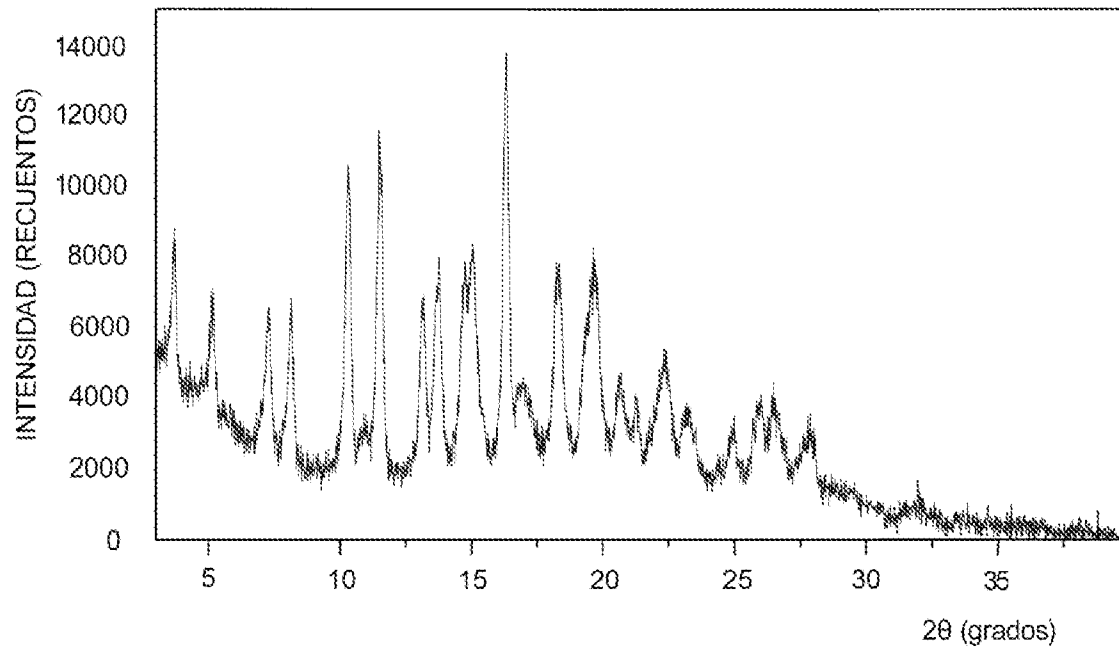


FIG. 30

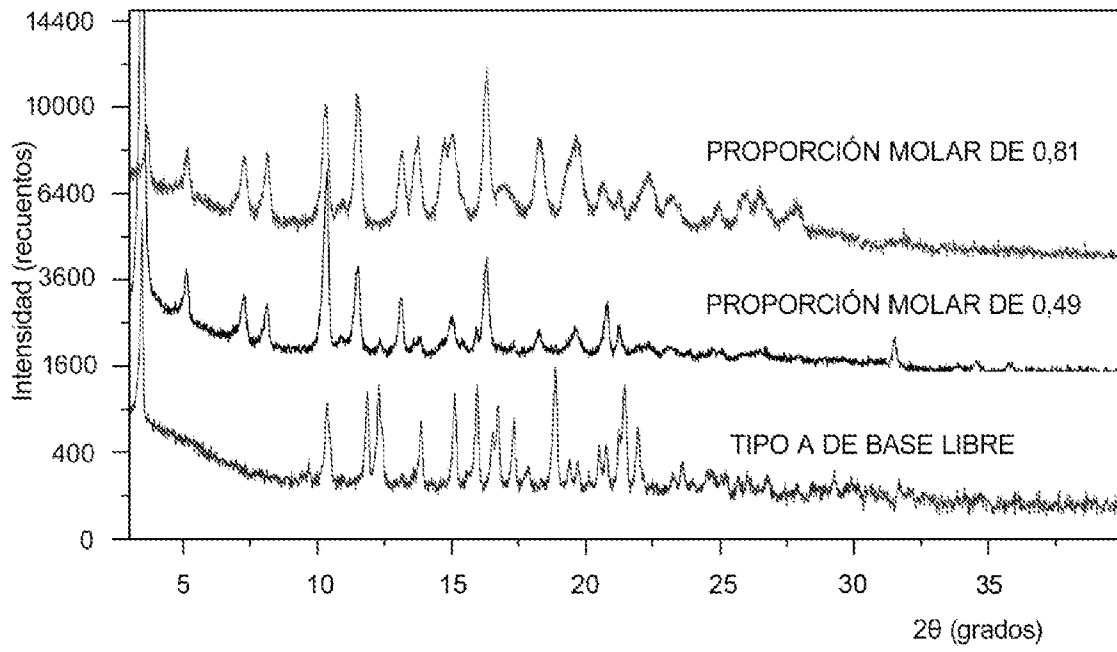


FIG. 31