

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 873 389**

51 Int. Cl.:

A61K 31/502 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2017 PCT/CN2017/116475**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2018 WO18108152**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2017 E 17880064 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.04.2021 EP 3556369**

54 Título: **Composición farmacéutica de olaparib oral de liberación prolongada y controlada y usos de la misma**

30 Prioridad:

16.12.2016 CN 201611168797

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.11.2021

73 Titular/es:

**SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA,
CHINESE ACADEMY OF SCIENCES (100.0%)
555 Zu Chong Zhi Road Zhangjiang Hi-Tech Park
Pudong New District
Shanghai 201203, CN**

72 Inventor/es:

**GAN, YONG;
ZHU, QUANLEI;
GUO, SHIYAN y
ZHU, CHUNLIU**

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 873 389 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

Composición farmacéutica de olaparib oral de liberación prolongada y controlada y usos de la misma

Campo técnico

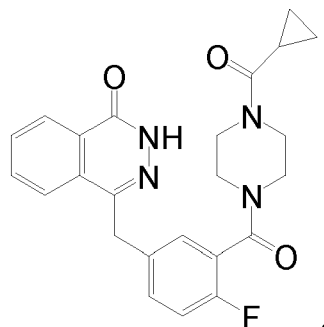
La invención se refiere al campo de las preparaciones farmacéuticas de olaparib, en particular, a una composición farmacéutica oral de liberación prolongada y controlada de olaparib y su uso.

5

Técnica anterior

Olaparib, cuyo nombre químico es 1-(ciclopropilcarboxil)-4-[5-[(3,4-dihidro-4-oxo-1-ftalazinil)metil]-2-fluorobenzoi]piperazina con una fórmula molecular de $C_{24}H_{23}FN_4O_3$ y un peso molecular de 434,46, tiene la siguiente estructura química:

10



Olaparib (nombre comercial: LYNPARZAR) es un nuevo fármaco desarrollado por AstraZeneca para la terapia dirigida a tumores. La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó sus cápsulas en diciembre de 2014 y sus comprimidos en agosto de 2017. Es el primer inhibidor de la poli ADP transferasa (PARP) para el tratamiento del cáncer aprobado por la FDA. La poli ADP transferasa (PARP) es un factor clave en las vías de reparación de la escisión del ADN, mientras que olaparib es capaz de inhibir la actividad de la enzima PARP, haciendo irreparable la hebra única de la escisión del ADN, aumentando la inestabilidad genómica y conduciendo además a la apoptosis celular. Especialmente olaparib tiene un fuerte efecto destructor sobre las células tumorales con defectos de reparación por recombinación homóloga. Este modo de acción de olaparib le confiere un potencial terapéutico para una variedad de tumores. Además, debido a la inhibición específica de olaparib a la capacidad de reparación del daño del ADN, el medicamento también podrá evitar la resistencia tumoral después de la quimioterapia, mejorar el daño del ADN después de la quimioterapia, para potenciar el efecto letal sobre el tumor. En la actualidad, en AstraZeneca se están realizando una pluralidad de estudios clínicos de fase III para investigar el tratamiento de olaparib para cánceres asociados con mutaciones del gen BRCA, tal como el cáncer de ovario, cáncer de estómago y cáncer de mama.

15

20

25

Como es sabido por todos, en el modo de quimioterapia tumoral tradicional, debido a la falta de dianas terapéuticas específicas, los medicamentos antitumorales dañarán gravemente las células normales del cuerpo humano mientras matan las células tumorales, lo que traerá mayores efectos secundarios tóxicos al cuerpo. La terapia dirigida, también conocida como "misil biológico", ha atraído un gran interés por parte de investigadores y trabajadores médicos en los últimos años debido a su alta especificidad, menos efectos secundarios y buena eficacia. La mayoría de los tumores se acompañan de daños en el ADN o defectos de reparación por recombinación homóloga durante el proceso de proliferación. Olaparib puede inhibir específicamente el crecimiento de líneas celulares tumorales, aumentar la toxicidad sobre las células tumorales y la actividad antitumoral, y no tiene ningún efecto destructor sobre las células de tejido con función normal de reparación del ADN. Hasta ahora, es un fármaco típico para la terapia dirigida a tumores. La aparición de Olaparib proporciona un arma terapéutica y una oportunidad de supervivencia para los pacientes con tumores avanzados que portan mutaciones BRCA1 y BRCA2, así como un ejemplo de una comprensión más profunda de la patogénesis subyacente de la enfermedad y el tratamiento individualizado.

30

35

40

De acuerdo con los resultados de los datos farmacodinámicos clínicos y preclínicos investigados y notificados por AstraZeneca, se puede ver que la concentración plasmática en estado estacionario de olaparib *in vivo* está directamente relacionada con su actividad inhibidora de enzimas y sus efectos secundarios. Una investigación en un modelo de ratón de cáncer de mama reveló que el efecto de reducir el volumen del tumor solo se puede lograr cuando la exposición a la sangre continúa siendo superior al 50 % del nivel de inhibición de la enzima PARP (valor IC_{50}) durante más de 13 h o superior al valor IC_{90} durante más de 6 h (revisiones de la FDA, NDA 3663410). Los resultados obtenidos mediante el método del modelo de mecanismo de AstraZeneca mostraron un aumento significativo en la rotura de una sola hebra y la actividad clínica cuando la concentración plasmática libre en estado estacionario alcanzó un valor superior a IC_{90} . Sin embargo, la preparación en cápsula de liberación inmediata de olaparib generalmente alcanza un pico rápidamente dentro de las 0,5 a 3 h después de la administración oral y se elimina rápidamente. Por

45

50

lo tanto, para lograr una mayor concentración plasmática (> valor IC_{90}) y ejercer un fuerte efecto de inhibición enzimática, la preparación estándar en cápsulas de liberación inmediata de 50 mg desarrollada por AstraZeneca debe administrarse en una dosis superior a 200 mg/2 veces/día, para mantener un nivel por encima de IC_{90} durante mucho tiempo para lograr la actividad inhibitoria de la enzima PARP deseada, aunque las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio a la dosis de 100 mg/2 veces/día o 400 mg/f veces/día son difíciles de mantener en el nivel por encima de IC_{90} durante mucho tiempo. Los resultados del estudio de eficacia clínica de fase II también mostraron que, los pacientes bajo la dosis de 400 mg/2 veces/día mostraron una ventaja cuantitativa en la supervivencia libre de progresión en comparación con aquellos bajo la dosis de 200 mg/2 veces/día, la supervivencia libre de progresión para los primeros es de 8,8 meses, mientras que para los últimos es de 6,5 meses; y, además, la tasa efectiva global para los primeros es del 33 %, mientras que para los últimos es del 25 %. Aunque no existen diferencias estadísticamente significativas en los efectos terapéuticos para los dos modos de administración, considerando las ventajas cuantitativas mostradas por los resultados experimentales, AstraZeneca finalmente eligió la dosis de 400 mg/2 veces/día para la aplicación de nuevos medicamentos y la comercialización de productos en cápsulas. Además, los comprimidos de Olaparib de AstraZeneca recién comercializados en 2017 tienen una dosis de 300 mg/2 veces/día.

Sin embargo, la preparación de liberación inmediata de olaparib todavía muestra muchas limitaciones en el proceso de investigación y desarrollo, producción y aplicación clínica.

1) Fluctuación grave de picos y valles de la concentración plasmática y toxicidad limitante de la dosis obvia. Aunque la preparación de liberación inmediata puede alcanzar inmediatamente el nivel de concentración plasmática requerido para la inhibición de la enzima PARP, se elimina más rápido *in vivo*. Se requiere una dosis oral alta (cápsula de 400 mg, dos veces al día o comprimidos de 300 mg, dos veces al día) para mantener el nivel de concentración plasmática necesario para una inhibición enzimática eficaz durante un período prolongado, que da lugar a un amplio intervalo de fluctuación de las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de olaparib (cápsulas de 400 mg, dos veces al día, $C_{\min, ss} < 1 \mu\text{g/ml}$; $C_{\max, ss} > 6 \mu\text{g/ml}$; comprimidos de 300 mg, dos veces al día, $C_{\min, ss} \sim 1 \mu\text{g/ml}$, $C_{\max, ss} > 7 \mu\text{g/ml}$), y un pico de concentración plasmática en estado estacionario que es varias veces o incluso diez veces mayor que el valor IC_{90} de la enzima PARP, generando muchos efectos secundarios tóxicos graves, incluyendo efectos secundarios tóxicos comunes como náuseas, fatiga, vómitos, diarrea, trastornos del gusto y efectos secundarios graves como síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda y neumonía.

2) Baja biodisponibilidad, que requiere una gran dosis de administración. La biodisponibilidad de la cápsula disponible en el mercado es aproximadamente del 10 al 20 % con una dosis diaria de 800 mg. Aunque la biodisponibilidad del comprimido se mejora en cierta medida, la dosis diaria sigue siendo de 600 mg. Dado que la eficacia del fármaco está relacionada con el tiempo de mantenimiento de la velocidad de inhibición enzimática, se requiere una gran dosis para mantener la concentración plasmática de fármaco libre necesaria para la inhibición de la enzima PARP y, por tanto, la velocidad de utilización del fármaco es baja.

3) Administración clínica inconveniente y de alto coste. La alta dosis oral del fármaco (dosis de 400 mg, ocho cápsulas 0 #, dos veces al día) también conlleva un alto coste de producción, envasado, almacenamiento y transporte del fármaco y un cumplimiento deficiente del paciente.

Con el fin de mejorar aún más el efecto terapéutico clínico de olaparib para los tumores y reducir los efectos secundarios del fármaco, es necesario proporcionar una preparación excelente que pueda regular con precisión la concentración plasmática y el intervalo de fluctuación de olaparib.

Las patentes relacionadas con las preparaciones de olaparib incluyen: preparación de nanopartículas de olaparib (documento WO2015031536A1), dispersión sólida de olaparib y sus comprimidos y cápsulas comunes (documento CN104434809A), dispersión sólida de olaparib y sus comprimidos (documentos WO2010041051, CN102238945A), que son específicamente como se indica a continuación.

1) El documento WO2015031536A1 divulga una preparación de nanopartículas de olaparib, en donde los liposomas catiónicos de olaparib de la invención tienen un tamaño de partícula de 80 a 200 nm, y después de ser cargados con un fármaco (o incluso modificados con PEG), se colocan en una matriz polimérica degradable para administrar el fármaco en forma de inyección. En comparación con olaparib oral, la preparación de nanopartículas de olaparib prolonga la vida media de la concentración plasmática del fármaco y, al mismo tiempo, se introduce en los vasos sanguíneos de un tejido tumoral en forma de nanopartículas y libera lentamente el fármaco, logrando así la función de liberación prolongada.

2) El documento CN104434809A divulga una dispersión sólida de olaparib, en donde la dispersión sólida de olaparib de la invención es una preparada usando povidona K 30 como material principal por evaporación del disolvente, secado por pulverización o extrusión de masa fundida en caliente, y después, se puede mezclar y comprimir con otras cargas, lubricantes, o prepararse en una preparación en cápsulas.

3) El documento WO2010041051 A1 divulga una preparación en dispersión sólida de olaparib que mejora eficazmente la biodisponibilidad de olaparib al preparar la preparación en dispersión sólida.

Como puede verse en los resultados de búsqueda de patentes anteriores, no existen investigaciones relevantes sobre la preparación oral de liberación prolongada y controlada de olaparib.

- 5 El documento US 2016/0008473 divulga una formulación farmacéutica que comprende olaparib en una dispersión sólida con un polímero de matriz que exhibe baja higroscopicidad y alta temperatura de ablandamiento.

Descripción de la invención

- 10 La absorción de la preparación de liberación inmediata de olaparib no es ideal y se requieren múltiples dosis altas, dando como resultado un pico de concentración plasmática en estado estable alto y una gran fluctuación de la concentración plasmática (400 mg, dos veces al día, $C_{\min, ss} < 1 \mu\text{g/ml}$; $C_{\max, ss} > 6 \mu\text{g/ml}$; comprimidos de 300 mg, dos veces al día, $C_{\min, ss} \sim 1 \mu\text{g/ml}$, $C_{\max, ss} > 7 \mu\text{g/ml}$), y por tanto la preparación de liberación inmediata de olaparib tiene una eficacia clínica incontrolable y una serie de problemas de seguridad.

- 15 El objeto principal de la presente invención es controlar el comportamiento de liberación de olaparib de acuerdo con sus propiedades biológicas y los requisitos de eficacia y seguridad del tratamiento clínico, para controlar con precisión la velocidad de absorción y el tiempo de absorción de olaparib en el tracto gastrointestinal, controlar el nivel de concentración plasmática *in vivo* y su intervalo de fluctuación, mantener la concentración plasmática en estado estacionario *in vivo* a un nivel eficaz para inhibir la enzima PARP a largo plazo, mejorar el efecto antitumoral de olaparib y reducir las reacciones adversas después de la administración.

- 20 Otro objeto de la presente invención es proporcionar una preparación excelente que minimice el tamaño y/o la cantidad de comprimidos o cápsulas necesarios para una dosis terapéuticamente eficaz, con una frecuencia lo más baja posible y mejorar el cumplimiento del paciente.

- 25 Para lograr el objeto anterior, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de olaparib oral de liberación prolongada y controlada, que tiene un comportamiento de absorción *in vivo*, un nivel de concentración plasmática y de inhibición de la enzima PARP controlables, y tiene ventajas para mejorar la carga de olaparib y/o la absorción oral y/o la biodisponibilidad y/o el control de la concentración plasmática y/o el control del nivel de inhibición enzimática, y por lo tanto puede usarse como la única preparación o en combinación con otras terapias para tratar el cáncer.

- 30 La composición farmacéutica de olaparib oral de liberación prolongada y controlada de la invención comprende: un olaparib en una forma de disolución mejorada; y un polímero de matriz de ajuste de la velocidad de liberación (también denominado regulador de liberación), en donde la composición farmacéutica de olaparib oral de liberación prolongada y controlada tiene un valor valle de concentración plasmática en estado estacionario $C_{\min, ss}$ de 0,2 a 4 $\mu\text{g/ml}$; y un valor pico de concentración plasmática en estado estacionario $C_{\max, ss}$ de 0,8 a 15 $\mu\text{g/ml}$, en donde el olaparib en una forma de disolución mejorada se selecciona del grupo que consiste en una sal de olaparib, una mezcla de molienda conjunta de olaparib, un nanocristal de olaparib y una dispersión sólida de olaparib; y el polímero de matriz de ajuste de la velocidad de liberación se selecciona del grupo que consiste en un derivado de celulosa, un almidón o un derivado del mismo, un alginato, un derivado del ácido acrílico o metacrílico, un óxido de polietileno, una goma y un polímero basado en carbohidratos, preferentemente, uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol, hipromelosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa, alginato de sodio, povidona, copovidona, resina acrílica, carbómero, preferentemente uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, alginato de sodio, hipromelosa y carbómero; preferentemente, la sal de olaparib se selecciona del grupo que consiste en clorhidrato, besilato, sulfato, maleato y alcanforato; preferentemente, la mezcla de molienda conjunta de olaparib consiste en el principio farmacéuticamente activo olaparib, un polímero de matriz para la solubilización y otros aditivos, y se prepara moliendo conjuntamente los componentes; en la mezcla de molienda conjunta, basado en el peso total de la mezcla de molienda conjunta, el olaparib es del 5 al 60 % en peso, preferentemente del 20 al 40 % en peso, y el polímero de matriz para la solubilización es del 40 al 95 % en peso, preferentemente del 40 al 80 % en peso, los otros aditivos son del 0 al 15 % en peso, preferentemente del 0,2 al 10 % en peso; preferentemente, el nanocristal de olaparib consiste en el principio farmacéuticamente activo olaparib, un polímero de matriz para la solubilización y/u otros aditivos, y se obtiene preparando los componentes en partículas nanométricas por precipitación conjunta u homogeneización a alta presión; en el nanocristal de olaparib, basado en el peso total del nanocristal de olaparib, el olaparib es del 10 al 99 % en peso, preferentemente del 20 al 50 % en peso; el polímero de matriz para la solubilización es del 1 al 75 % en peso, preferentemente del 1 al 65% en peso, y los otros aditivos son del 0 al 10 % en peso, preferentemente del 0 al 5 % en peso; preferentemente, el nanocristal tiene un tamaño de partícula de 50 a 1000 nm; preferentemente, la dispersión sólida consiste en el principio farmacéuticamente activo olaparib, un polímero de matriz para la solubilización y otros aditivos, y se prepara mediante la evaporación de disolvente o extrusión de masa fundida, en la dispersión sólida, basado en el peso total de la dispersión sólida, olaparib es del 5 al 50 % en peso, preferentemente del 10 al 40 % en peso, más preferentemente del 20 al 40 % en peso, el polímero de matriz para la solubilización es del 45 al 95 % en peso, preferentemente del 50 a 80 % en peso, y los otros aditivos son del 0 al 12 % en peso, preferentemente del 0 al 10 % en peso; preferentemente, el polímero de matriz para la solubilización es uno o una combinación de dos o más

seleccionados del grupo que consiste en povidona, copovidona, polioxietileno, Soluplus, ftalato de hipromelosa, acetato de succinato de hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol, poloxámero, ácido polimetacrílico, acrilato de polietilo, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina, hipromelosa, polimetacrilato, hidroxipropilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa y otros polímeros farmacéuticamente aceptables para la solubilización; preferentemente, los otros aditivos son uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en tensioactivos farmacéuticamente aceptables, un lubricante, una sílice coloidal, un plastificante, en donde el tensioactivo es preferentemente estearato de polietilenglicol o lauril sulfato de sodio. Además, de acuerdo con la forma farmacéutica preparada, un material de recubrimiento de liberación controlada semipermeable, un material de recubrimiento de sellado, un agente disgregante, un polvo de recubrimiento, un plastificante, un porógeno, un material expansivo, una carga, un regulador de presión osmótica (también conocido como agentes osmóticos), lubricantes, adhesivos (también conocidos como aglutinantes), tintes (también conocidos como colorantes), anti-adherentes (también conocidos como agentes anti-adhesivos), opacificantes, diluyentes y/u otros aditivos farmacéuticamente aceptables también pueden incluirse.

El principio farmacéuticamente activo olaparib en la composición farmacéutica de olaparib de la invención es un fármaco insoluble y, por tanto, en primer lugar se somete a un tratamiento de solubilización para preparar una composición solubilizada, para mejorar la disolución del fármaco. El tratamiento de solubilización se puede realizar por medios químicos para preparar un compuesto en forma de sal de; o mezclando olaparib con un polímero de matriz que puede mejorar la solubilidad del fármaco, para cambiar el área de superficie específica de la dispersión en el polvo de la composición de preparación de fármaco activo, mejorando así las propiedades de disolución del fármaco. El tratamiento de solubilización puede incluir la molienda conjunta, homogeneización a alta presión, coprecipitación, evaporación de disolvente o extrusión de masa fundida.

El olaparib en una forma de disolución mejorada es una sal de olaparib (que puede seleccionarse del grupo que consiste en clorhidrato, besilato, sulfato, maleato, alcanforato), una mezcla de molienda conjunta de olaparib, un nanocrystal de olaparib y una dispersión sólida de olaparib. La mezcla de molienda conjunta de olaparib, el nanocrystal de olaparib y la dispersión sólida de olaparib puede mejorar las propiedades de solubilidad y disolución de olaparib en la forma de dosificación de liberación controlada a la vez que mejora la absorción y biodisponibilidad del fármaco. El polímero de matriz de ajuste de la velocidad de liberación se selecciona del grupo que consiste en un derivado de celulosa, un almidón o un derivado del mismo, un alginato, un derivado del ácido acrílico o metacrílico, un óxido de polietileno, una goma y un polímero basado en carbohidratos.

Preferentemente, la mezcla de molienda conjunta de olaparib consiste en el principio farmacéuticamente activo olaparib, un polímero de matriz para la solubilización y otros aditivos, y puede prepararse moliendo conjuntamente los ingredientes. El tamaño de partícula de la mezcla en polvo generalmente se muele suficientemente a menos de 100 micrómetros. La molienda conjunta puede aumentar la superficie específica de dispersión del fármaco en el polvo de preparación sólida, mejorando así las propiedades de disolución del fármaco.

En la mezcla de molienda conjunta, basado en el peso total de la mezcla de molienda conjunta, olaparib es del 5 al 60 % en peso, preferentemente del 20 al 40 % en peso, el polímero de matriz para la solubilización es del 40 al 95 % en peso, preferentemente del 40 al 80 % en peso, y otros aditivos son de 0 a 15 % en peso, preferentemente del 0,2 al 10 % en peso. La cantidad total de los diversos componentes anteriores es del 100 % en peso.

Preferentemente, el nanocrystal de olaparib de la presente invención consiste en el principio farmacéuticamente activo olaparib, un polímero de matriz para la solubilización y/u otros aditivos, y se obtiene preparando los componentes en partículas nanométricas mediante precipitación conjunta u homogeneización a alta presión. El método de homogeneización a alta presión se puede realizar de la siguiente manera: se prepara una suspensión de cristales en bruto mediante cizallamiento de alta velocidad de una solución acuosa del principio farmacéuticamente activo olaparib y el polímero de matriz para la solubilización, y después se añade a un homogeneizador de alta presión, y la homogeneización a alta presión se realiza varias veces, hasta que las partículas de cristal preparadas alcancen 1000 nm o menos, la muestra se liofiliza para preparar un polvo de nanocristales de olaparib uniformemente disperso. El método de precipitación conjunta se puede realizar de la siguiente manera: el principio farmacéuticamente activo olaparib se disuelve primero en una pequeña cantidad de un disolvente orgánico como acetona, se añade rápidamente a una gran cantidad de una solución acuosa en la que se disuelve el polímero de matriz para la solubilización y se trata ultrasónicamente con una sonda ultrasónica a alta frecuencia (una potencia de 100 w o más) para asegurar la formación y dispersión uniforme del núcleo cristalino del fármaco farmacéuticamente activo, hasta que se forme una dispersión estable de la solución de nanocristales y la muestra se liofilice para preparar un polvo de nanocristales de olaparib uniformemente disperso. Preparado en los nanocristales, el diámetro de las partículas dispersas del principio farmacéuticamente activo olaparib en el polvo sólido se puede reducir y la superficie específica del fármaco activo se mejora notablemente, mejorando así la propiedad de disolución del fármaco. El nanocrystal puede aumentar la superficie específica de dispersión de olaparib en el polvo de la composición de preparación sólida, mejorando así las propiedades de disolución del fármaco.

En el nanocrystal de olaparib, basado en el peso total del nanocrystal de olaparib, olaparib es del 10 al 100 % en peso, preferentemente del 20 al 50 % en peso; el polímero de matriz para la solubilización es del 0 al 75 %, preferentemente del 0 al 65 %, y otros aditivos son del 0 al 10 % en peso, preferentemente del 0 al 5 % en peso. La cantidad total de

los diversos componentes anteriores es del 100 % en peso. La composición de nanocrystal tiene preferentemente un tamaño de partícula de 50 a 1000 nm.

La dispersión sólida en la presente invención consiste preferentemente en el principio farmacéuticamente activo olaparib, un polímero de matriz para la solubilización y otros aditivos. En la dispersión sólida, basado en el peso total de la dispersión sólida, olaparib es del 5 al 50 % en peso, preferentemente del 10 al 40 % en peso, más preferentemente del 20 al 40% en peso, y el polímero de matriz para la solubilización es del 45 al 95% en peso, preferentemente del 50 al 80 % en peso, otros aditivos son del 0 al 12 % en peso, preferentemente del 0 al 10 % en peso. La cantidad total de los diversos componentes anteriores es del 100 % en peso. La dispersión sólida se puede preparar mediante evaporación del disolvente o extrusión de masa fundida. El método de evaporación del disolvente puede llevarse a cabo disolviendo el fármaco olaparib, el polímero de matriz para la solubilización y/u otros aditivos en un disolvente orgánico volátil o un disolvente mixto orgánico, y volatilización del disolvente orgánico a presión reducida y secado en un horno de secado al vacío para dar una dispersión sólida de olaparib. El método de extrusión de masa fundida se puede llevar a cabo añadiendo directamente una mezcla uniformemente mezclada del fármaco olaparib, el polímero de matriz para la solubilización y/u otros polvos aditivos en una extrusora de masa fundida, y recoger el extrudido de la masa fundida. La dispersión sólida permite que el principio farmacéuticamente activo olaparib se encuentre en un estado de dispersión sólida en estado de alta energía, en el que olaparib se dispersa a nivel molecular en el polvo sólido de la composición de preparación, maximizando así la superficie específica del fármaco. Esto mejora las propiedades de disolución del fármaco.

En la mezcla de molienda conjunta de olaparib, los nanocristales de olaparib y la dispersión sólida de olaparib de la invención, el polímero de matriz para la solubilización se refiere a un polímero capaz de estabilizar y/o solubilizar partículas o moléculas de olaparib, y preferentemente puede ser uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en povidona, copovidona, polioxietileno, Soluplus, ftalato de hipromelosa (HPMCP), acetato de succinato de hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol, poloxámero, ácido polimetacrílico, acrilato de polietilo, 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina, hipromelosa (HPMC), polimetacrilato, hidroxipropilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa (CAP) y otros polímeros farmacéuticamente aceptables para la solubilización.

En la mezcla de molienda conjunta de olaparib, los nanocristales de olaparib y dispersión sólida de olaparib de la presente invención, los otros aditivos pueden ser uno o una combinación de dos o más seleccionados de un tensioactivo común farmacéuticamente aceptable para la solubilización (por ejemplo, estearato de polietilenglicol, lauril sulfato de sodio), un lubricante, sílice coloidal y un plastificante.

El polímero de matriz de ajuste de la velocidad de liberación (en lo sucesivo, a veces denominado regulador de la liberación) en la presente invención es un polímero de alto peso molecular que tiene un efecto de ajuste de la velocidad de liberación, que es un material de matriz de liberación prolongada bien conocido por los expertos en la materia y puede ser uno o una combinación de dos o más seleccionados de un derivado de celulosa, un almidón o un derivado del mismo, un alginato, un derivado del ácido acrílico o metacrílico, un óxido de polietileno, una goma y un polímero basado en carbohidratos, por ejemplo, puede ser uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa, alginato de sodio, povidona, copovidona, resina acrílica, carbómero, preferentemente uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, alginato de sodio, hipromelosa y carbómero.

En la mezcla de molienda conjunta de olaparib, los nanocristales de olaparib y la dispersión sólida de olaparib de la invención, el principio farmacéuticamente activo olaparib incluye base libre de olaparib y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y las sales farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse del grupo que consiste en clorhidrato, fosfato, sulfato, maleato, D(+)-canforato y bencenosulfonato.

La composición farmacéutica de olaparib oral de liberación prolongada y controlada de la invención comprende preferentemente de 50 a 900 partes en peso, más preferentemente de 80 a 700 partes en peso, lo más preferentemente de 120 a 600 partes en peso, de un olaparib en una forma de disolución mejorada; y más preferentemente, de 0,1 a 300 partes en peso, más preferentemente de 20 a 250 partes en peso, lo más preferentemente de 50 a 180 partes en peso, del polímero de matriz de ajuste de la velocidad de liberación. Más particularmente, preferentemente comprende, (a) de 50 a 600 partes en peso de una sal de olaparib y de 10 a 250 partes en peso de un polímero de matriz de ajuste de la velocidad de liberación; o (b) de 50 a 700 partes en peso de una mezcla de molienda conjunta de olaparib, y de 10 a 200 partes en peso de un polímero de matriz de ajuste de la velocidad de liberación; o (c) de 50 a 800 partes en peso de nanocristales de olaparib y de 0,1 a 250 partes en peso de un polímero de matriz de ajuste de la velocidad de liberación; o (d) de 50 a 900 partes en peso de una dispersión sólida de olaparib y de 20 a 300 partes en peso de un polímero de matriz de ajuste de la velocidad de liberación.

La composición farmacéutica de olaparib oral de liberación prolongada y controlada de la invención puede comprender además de 1 a 400 partes en peso, preferentemente de 2 a 300 partes en peso, más preferentemente de 5 a 250 partes en peso, de otros aditivos. En particular, en el anterior (a), puede comprender además de 1 a 300 partes en peso de otros aditivos, y en el anterior (b), puede contener además de 1 a 150 partes en peso de otros aditivos, y en el anterior (c), puede contener además de 1 a 200 partes en peso de otros aditivos, y en el anterior (d), puede contener

además de 1 a 200 partes en peso de otros aditivos.

Los otros aditivos pueden seleccionarse de excipientes farmacéuticos tales como polímeros promotores de la permeación de ajuste de la velocidad de liberación, materiales de recubrimiento de liberación controlada semipermeables, materiales de recubrimiento de sellado, solubilizantes, disgregantes, polvos de recubrimiento, plastificantes, porógenos, materiales expansivos, cargas, reguladores de presión osmótica (también conocidos como agentes osmóticos, promotores de presión osmótica), lubricantes, adhesivos (también conocidos como aglutinantes), tintes (también conocidos como colorantes), anti-adherentes (también conocidos como agentes anti-adhesivos), opacificantes, diluyentes y/u otros aditivos farmacéuticamente aceptables.

La dosis total esperada de olaparib que el cuerpo necesita tomar diariamente es de 100 a 1400 mg. La cantidad del principio farmacéuticamente activo olaparib contenida en un único comprimido o cápsula terminada no está particularmente limitada y puede seleccionarse según sea necesario, y puede ser, por ejemplo, 20 a 400 mg o 50 mg a 300 mg. Preferentemente, la velocidad y el tiempo de absorción *in vivo* de olaparib pueden controlarse para mantener el intervalo efectivo de la concentración plasmática *in vivo* para la inhibición de la enzima PARP administrando la composición una vez al día. La composición farmacéutica de la presente invención puede mejorar los efectos inhibidores de la enzima PARP y terapéuticos tumorales de olaparib, a la vez que reduce los efectos secundarios tóxicos del fármaco.

La composición farmacéutica de olaparib de la presente invención puede ser una preparación de liberación prolongada que contiene una única fase de liberación prolongada, o una preparación de doble liberación inmediata y prolongada que contiene tanto una fase de liberación inmediata como una fase de liberación prolongada.

La fase de liberación prolongada (también denominada fase de liberación controlada) es una composición de liberación controlada que contiene un principio farmacéuticamente activo. La fase de liberación controlada se selecciona preferentemente de un comprimido de liberación controlada, un gránulo de liberación controlada, una composición de liberación controlada en un comprimido, una composición de liberación controlada en un núcleo del comprimido o del gránulo, una composición de capa de liberación controlada incorporada en un comprimido de doble capa y cualquier combinación de los mismos.

La fase de liberación inmediata es una composición de liberación inmediata que contiene un principio farmacéuticamente activo. La fase de liberación inmediata se selecciona preferentemente del grupo que consiste en un comprimido de liberación inmediata, un gránulo de liberación inmediata, una composición de liberación inmediata en un comprimido, una capa de recubrimiento de liberación inmediata que envuelve un núcleo del comprimido o del gránulo de liberación controlada, y una composición de capa de liberación inmediata en un comprimido de liberación controlada de doble capa y cualquier combinación de los mismos.

La preparación de doble liberación inmediata y prolongada comprende una fase de liberación prolongada y una fase de liberación inmediata. En la preparación de doble liberación inmediata y prolongada, el principio farmacéuticamente activo en la fase de liberación inmediata representa preferentemente del 10 al 50 % en peso, más preferentemente del 20 al 40 % en peso de la cantidad total del principio farmacéuticamente activo; el principio activo en la fase de liberación prolongada representa preferentemente del 50 al 90 % en peso, más preferentemente del 60 al 80 % en peso de la cantidad total del principio farmacéuticamente activo.

La composición farmacéutica de olaparib de la invención puede ser un comprimido o una cápsula, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en un comprimido de liberación controlada con bomba osmótica, un comprimido de doble liberación inmediata y prolongada con bomba osmótica, un comprimido de liberación prolongada de tipo matriz, un comprimido de doble capa de doble liberación inmediata y prolongada de tipo matriz, un comprimido recubierto de doble liberación inmediata y prolongada de tipo matriz, un comprimido de liberación prolongada basado en gránulos de liberación prolongada, un comprimido de liberación inmediata y prolongada basado en gránulos de liberación prolongada y gránulos de liberación inmediata, una cápsula que contiene gránulos de liberación prolongada de tipo matriz, una cápsula que contiene gránulos recubiertos de liberación prolongada, una cápsula que contiene gránulos de liberación prolongada con un recubrimiento de liberación inmediata, una cápsula de doble liberación inmediata y prolongada que contiene gránulos de liberación inmediata y gránulos de liberación prolongada de tipo matriz, una cápsula de liberación inmediata y prolongada que contiene gránulos de liberación inmediata y gránulos de liberación prolongada recubiertos, una cápsula que contiene comprimidos de liberación prolongada de tipo matriz, una cápsula que contiene comprimidos de liberación prolongada de tipo matriz con recubrimiento de liberación inmediata, y una cápsula que contiene comprimidos de liberación inmediata y comprimidos de liberación prolongada de tipo matriz.

La composición farmacéutica de olaparib de la invención se puede usar para preparar un medicamento para prevenir o tratar un tumor, preferentemente, el tumor se selecciona de varios tipos de tumores con defectos en la función de reparación del ADN, en particular, para preparar un medicamento para prevenir o tratar una combinación de dos o más cánceres relacionados con la mutación del gen BRCA, tal como el cáncer de ovario, cáncer de estómago, cáncer de mama y para preparar un medicamento para prevenir o tratar un tumor asociado con la mutación del gen BRCA1

y BRCA2.

La composición farmacéutica de olaparib de la presente invención tiene un comportamiento de liberación controlada, es decir, el comportamiento de liberación y la cantidad de liberación del mismo son controlables en un período de tiempo predeterminado en un medio de liberación que cumpla las condiciones de sumidero. Cuando el comportamiento de liberación se mide en una solución tampón con un pH de 1,2 a 7,8 a 37 °C utilizando el aparato II del método de ensayo de disolución de la Farmacopea China, la cantidad de liberación en 1 h es inferior al 50 %, preferentemente inferior al 40 %, más preferentemente del 10 al 30 % de la cantidad total de olaparib; la cantidad de liberación en 16 h es superior al 80 %, preferentemente > 90 % de la cantidad total de olaparib.

La composición farmacéutica de olaparib de la invención puede controlar la velocidad de absorción y el tiempo de absorción de olaparib en el tracto gastrointestinal controlando el comportamiento de liberación y la cantidad de liberación. En comparación con la preparación de cápsulas de liberación inmediata, el valor máximo de concentración plasmática ($C_{m\acute{a}x}$) de olaparib de la composición farmacéutica de la invención a la misma dosis se reduce en al menos un 10 a un 70 %, y el tiempo pico de concentración plasmática ($T_{1/2}$) se extiende al menos un 30 %. Mediante el control de la concentración plasmática, el tiempo pico y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo, la regulación del nivel de concentración plasmática en estado estacionario, el intervalo de fluctuación de la concentración plasmática libre, la inhibición de la enzima PARP, la seguridad *in vivo* y la frecuencia de administración de olaparib se realizan.

La composición farmacéutica de olaparib de la invención puede regular con precisión la concentración plasmática en estado estacionario *in vivo* del fármaco, y tiene un valor valle $C_{m\acute{i}n, ss}$ de concentración plasmática en estado estacionario de 0,2 a 4 µg/ml, preferentemente de 0,5 a 3 µg/ml, y un valor pico de concentración plasmática en estado estacionario $C_{m\acute{a}x, ss}$ de 0,8 a 15 µg/ml, preferentemente de 1 a 12 µg/ml, y así se puede lograr el valor de IC_{90} de la concentración plasmática requerida para la inhibición enzimática de las células cancerosas, y la relación pico-valle de la concentración plasmática estable es preferentemente menor que 6, más preferentemente inferior a 4. Una dosis de 100 a 1400 mg una o dos veces al día puede mantener un nivel de concentración plasmática en estado estable para una inhibición eficaz de la enzima PARP durante un tiempo prolongado. La composición farmacéutica de la invención puede mantener, durante un largo plazo, olaparib al nivel de concentración eficaz (las concentraciones plasmáticas para la inhibición de la actividad de la enzima PARP al 50 % y al 90 %, que son respectivamente los valores IC_{50} e IC_{90} de la actividad de la enzima PARP) necesarios para la inhibición de la actividad de la enzima PARP *in vivo* mediante la regulación de la concentración plasmática de olaparib, para regular con precisión la actividad de la enzima PARP *in vivo* y lograr un tratamiento del fármaco de alta eficacia y baja toxicidad. La concentración plasmática de olaparib por encima de los valores IC_{50} e IC_{90} se pueden mantener al menos 13 h y 6 h respectivamente.

La composición farmacéutica de liberación prolongada y controlada de la invención puede regular con precisión el nivel de concentración plasmática y el intervalo de fluctuación de olaparib, lo que es beneficioso para el mantenimiento a largo plazo del nivel de concentración plasmática requerido para la inhibición de la enzima y reduce el intervalo de fluctuación de la concentración plasmática, mejorando así la velocidad de inhibición de la enzima PARP de las células tumorales y la eficacia antitumoral y, al mismo tiempo, reduciendo las reacciones adversas de los pacientes con tumores después de la administración, y aumentando el cumplimiento de los pacientes.

La composición farmacéutica de olaparib de la invención tiene las siguientes ventajas en comparación con la preparación de liberación inmediata convencional:

1) Puede realizar la liberación y absorción controladas del fármaco, proporcionar concentración plasmática *in vivo* precisa y un alto nivel estable a largo plazo de inhibición de enzimas tumorales y efecto duradero;

2) La velocidad de absorción del fármaco se puede controlar, el intervalo de concentración plasmática se puede ajustar, la fluctuación de la concentración plasmática es pequeña y las reacciones adversas de la medicación del paciente se reducen;

3) Puede administrarse una vez al día, lo que reduce el engorroso proceso de preparaciones comunes y es más conveniente para el uso clínico;

4) Debido a la concentración plasmática controlable y al intervalo de fluctuación, la ventana de seguridad es amplia y la dosis y el régimen posológico se pueden ajustar de forma flexible durante el tratamiento clínico.

5) Se minimiza el tamaño y/o la cantidad de comprimidos o cápsulas necesarios para una dosis terapéutica eficaz, lo que mejora el cumplimiento del paciente, a la vez que facilita la producción, almacenamiento y transporte, y que aumenta el valor comercial.

Para ilustrar mejor las propiedades de la composición farmacéutica de olaparib de la presente invención, la siguiente descripción es una descripción detallada de la presente invención.

1. Comprimidos

El comprimido de olaparib de liberación prolongada y controlada de la presente invención puede ser un comprimido de liberación controlada del tipo con bomba osmótica, un comprimido de liberación controlada de tipo matriz o un comprimido de liberación prolongada y controlada basado en gránulos de liberación prolongada. Entre ellos, los comprimidos de liberación controlada de tipo bomba osmótica incluyen comprimidos de liberación controlada con bomba osmótica y comprimidos de doble liberación prolongada e inmediata con bomba osmótica, y los comprimidos de liberación controlada de tipo matriz incluyen comprimidos de liberación prolongada de tipo matriz, comprimidos de doble capa de doble liberación inmediata y prolongada de tipo matriz y comprimidos recubiertos de doble liberación inmediata y prolongada de tipo matriz. Los comprimidos de liberación prolongada y controlada basados en gránulos de liberación prolongada incluyen comprimidos de liberación prolongada basados en gránulos de liberación prolongada y comprimidos de doble liberación inmediata y prolongada basados en gránulos de liberación prolongada y gránulos de liberación inmediata. El comprimido de liberación prolongada y controlada descrito anteriormente puede lograr específicamente el comportamiento de liberación de fármaco de la presente invención de las siguientes maneras.

1.1 Comprimidos de liberación controlada tipo con bomba osmótica

El comprimido de liberación controlada con bomba osmótica de la invención puede ser un comprimido con bomba osmótica de capa única, un comprimido de doble liberación inmediata y prolongada de una sola capa con bomba osmótica, un comprimido de liberación controlada de doble capa con bomba osmótica o un comprimido de doble liberación inmediata y prolongada de doble capa con bomba osmótica.

El comprimido de liberación controlada con bomba osmótica de doble capa de la invención comprende principalmente:

1) una capa de fármaco de liberación controlada, que está formada por una composición de capa de fármaco de liberación controlada, ubicada en una cubierta pelicular rígida y adyacente al poro de liberación del fármaco;

2) una capa de empuje (también conocida como capa de impulso), que está formada por una composición de capa de empuje, ubicada en una cubierta pelicular rígida, y lejos del lado del poro de liberación del fármaco;

3) una capa de recubrimiento de sellado opcional ubicada entre la superficie interior de la cubierta pelicular rígida y el núcleo compuesto por la capa de fármaco y la capa de empuje, y preparada a partir de la composición de recubrimiento de sellado por secado;

4) una cubierta pelicular rígida que tiene permeabilidad a la humedad, que se obtiene secando una solución de recubrimiento de liberación controlada y tiene uno o más poros de liberación de fármaco en un extremo de la cubierta de la película;

5) una capa exterior estética no limitativa opcional;

6) una capa de fármaco de liberación inmediata no limitante opcional formada por una composición de fármaco de liberación inmediata, ubicada fuera de la cubierta pelicular rígida/o el recubrimiento exterior estético opcional.

Basado en el peso total de los comprimidos de liberación controlada con bomba osmótica, olaparib representa del 3 al 50 % en peso del peso total de los comprimidos de liberación controlada con bomba osmótica.

La composición de la capa de fármaco de liberación controlada comprende: de 50 a 600 partes en peso, preferentemente de 80 a 500 partes en peso, más preferentemente de 120 a 400 partes en peso de un olaparib en una forma de disolución mejorada; de 10 a 150 partes en peso, preferentemente de 20 a 120 partes en peso, más preferentemente de 30 a 100 partes en peso de un agente de ajuste de la liberación y de 0 a 40 partes en peso, preferentemente de 0 a 30 partes en peso, de otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

El olaparib en una forma de disolución mejorada puede seleccionarse de la sal de olaparib anterior, la mezcla de molienda conjunta, nanocristales o dispersión sólida de olaparib.

El regulador de liberación puede ser uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en povidona, copovidona, óxido de polietileno, carbómero, hipromelosa, croscarmelosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, dodecilsulfato sódico.

Los otros excipientes farmacéuticamente aceptables de la composición de la capa de fármaco de liberación controlada son, sin limitación, seleccionados del grupo que consiste en agentes osmóticos, lubricantes y colorantes usados comúnmente en comprimidos farmacéuticos y las cantidades de los mismos se seleccionan convencionalmente en la técnica. El agente osmótico es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en cloruro de sodio, lactosa, manitol, glucosa, sacarosa y fructosa, preferentemente cloruro de sodio, y puede ser de 0 a 20 partes en peso. El lubricante es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, sílice coloidal, talco, polietilenglicoles y sulfato de magnesio, y puede ser

de 0 a 20 partes en peso. El colorante es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro violeta y óxido de hierro negro, y puede ser de 0 a 10 partes en peso.

5 La composición de la capa de empuje comprende típicamente un polímero promotor de la permeabilidad de ajuste de la velocidad de liberación, un promotor de presión osmótica y otros excipientes.

10 El polímero promotor de la permeación es un polímero de alto peso molecular que, en un medio acuoso, se hincha al absorber agua y promueve la liberación del fármaco en la capa del fármaco. El polímero promotor de la permeación de ajuste de la velocidad de liberación puede ser un material bien conocido por los expertos en la materia, y es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en polioxietileno, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa de sodio, crospovidona, carboximetilalmidón de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, copolividona, carbómero, ácido algínico y/o un derivado del mismo, y se puede utilizar en una cantidad de 10 a 300 partes en peso, preferentemente de 20 a 250 partes en peso, más preferentemente, de 50 a 180 partes en peso.

20 El promotor de presión osmótica es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en cloruro de sodio, lactosa, manitol, glucosa, sacarosa y fructosa, preferentemente cloruro de sodio, y se puede usar en una cantidad de 20 a 150 partes en peso, preferentemente de 25 a 100 partes en peso.

25 Otros excipientes en la composición de la capa de empuje incluyen, sin limitación, un lubricante y un colorante, y se puede usar en una cantidad de 0,5 a 30 partes en peso, preferentemente de 2 a 20 partes en peso. El lubricante es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en estearil fumarato de sodio y estearato de sodio, y puede usarse en una cantidad de 0,2 a 15 partes en peso. El colorante es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo, y se pueden usar en una cantidad de 0,5 a 15 partes en peso.

30 La capa de fármaco de liberación controlada y la capa de empuje juntas constituyen un núcleo del comprimido de liberación controlada con bomba osmótica. La capa de fármaco de liberación controlada representa del 40 al 80 % en peso y la capa de empuje representa del 20 al 60 % en peso en base al peso total del núcleo.

35 La capa de recubrimiento de sellado se puede preparar rociando una solución de recubrimiento de sellado sobre el núcleo y secando. La solución de recubrimiento de sellado generalmente comprende un material de recubrimiento de sellado y un disolvente. El material de recubrimiento de sellado es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en hipromelosa, povidona, copovidona, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol y ácido esteárico. El disolvente incluye uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en etanol, agua, acetona y alcohol isopropílico. El grosor de la capa de recubrimiento de sellado puede afectar la liberación de la preparación farmacéutica y puede controlarse mediante la cantidad aplicada. Generalmente, la capa de recubrimiento de sellado gana del 0 al 10 % en peso con respecto al núcleo.

40 La cubierta pelicular rígida también puede denominarse capa de recubrimiento de liberación controlada y se forma rociando una solución de recubrimiento de liberación controlada sobre un núcleo formado por una capa de fármaco y una capa de empuje, y la cubierta pelicular rígida gana generalmente del 3 al 20 % en peso, preferentemente del 5 al 15 % en peso con respecto al núcleo.

45 La solución de recubrimiento de liberación controlada comprende de 4 a 40 partes en peso, preferentemente de 10 a 30 partes en peso, de un material de recubrimiento de liberación controlada semipermeable, de 0 a 20 partes en peso de un plastificante, y de 0 a 20 partes en peso de un porógeno, y de 50 a 1000 partes en peso, preferentemente de 200 a 800 partes en peso de un disolvente.

50 El material de recubrimiento de liberación controlada semipermeable es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en acetato de celulosa, etilcelulosa y resina acrílica.

55 El plastificante es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en ftalato de metilo, ftalato de etilo, sebacato de dibutilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, acetilcitrato de tributilo, acetato de glicerina y aceite de ricino.

60 El porógeno es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en glicerina, povidona, copolividona, propilenglicol, polietilenglicol y una sal inorgánica soluble en agua.

El disolvente se selecciona de uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en acetona, agua, etanol, isopropanol, diclorometano y metanol.

65 La cubierta pelicular tiene uno o más poros de liberación de fármaco, que se puede preparar mediante perforación mecánica o perforación láser. Los poros de liberación del fármaco pueden tener cualquier forma geométrica, como un

círculo, una elipse, un cuadrado, un triángulo, con un tamaño medio de poro que varía de 0,3 a 1,2 mm.

El recubrimiento exterior estético se prepara rociando una solución de recubrimiento exterior estético sobre el núcleo y secando, y puede recubrirse opcionalmente. El recubrimiento exterior estético generalmente se recubre
5 opcionalmente sobre un comprimido con bomba de ósmosis de doble capa convencional. Para un comprimido con bomba osmótica de doble liberación inmediata y prolongada con un recubrimiento de fase de liberación inmediata, el recubrimiento exterior estético rara vez se aplica. El recubrimiento exterior estético puede mejorar la apariencia de la preparación para aumentar el cumplimiento del paciente y proporcionar identificación de color. La solución estética de recubrimiento exterior son opciones convencionales en la técnica, incluyendo Opadry y otros polvos de recubrimiento
10 que pueden formar el recubrimiento exterior estético y son conocidos por los expertos en la materia. Además, la solución de recubrimiento exterior estético puede incluir además uno o más seleccionados del grupo que consiste en un colorante, un plastificante, un opacificante, un agente anti-adhesivo y un disolvente. El recubrimiento exterior estético gana típicamente del 0 al 10 % en peso con respecto al núcleo.

El comprimido de liberación controlada con bomba osmótica de capa única de la invención comprende principalmente un núcleo de capa única y una película de recubrimiento de liberación controlada que tiene al menos un poro de liberación de fármaco, y se puede preparar mezclando uniformemente una cantidad prescrita de olaparib en una forma de disolución mejorada, un agente de ajuste de la liberación, un promotor de presión osmótica y otros excipientes farmacéuticamente aceptables, granulando y prensando en un núcleo de una sola capa; recubriendo el núcleo con los
20 materiales pelliculares de recubrimiento de liberación controlada mediante un método de recubrimiento en suspensión bien conocido por los expertos en la materia; perforando un poro usando una máquina de perforación láser para dar el comprimido de liberación controlada con bomba osmótica de una sola capa. El olaparib en una forma de disolución mejorada, el agente de ajuste de la liberación y el promotor de presión osmótica son los mismos que en la descripción del comprimido con bomba osmótica de doble capa. Los otros excipientes farmacéuticos, incluidos los polímeros que promueven la permeación, recubrimientos de liberación controlada, lubricantes y colorantes, son iguales a la descripción del comprimido con bomba osmótica de doble capa. En el comprimido de liberación controlada con bomba osmótica de capa única, basado en el peso total del núcleo de capa única, el núcleo de capa única comprende de 50 a 700 partes en peso, preferentemente de 80 a 600 partes en peso, más preferentemente de 120 a 400 partes en peso, del olaparib en una forma de disolución mejorada; de 10 a 150 partes en peso, preferentemente de 20 a 120 partes en peso, más preferentemente de 30 a 100 partes en peso del agente de ajuste de la liberación y de 1 a 400 partes en peso, preferentemente de 1 a 300 partes en peso, de otros excipientes farmacéuticamente aceptables. El porógeno en la película de recubrimiento de liberación prolongada es del 0 al 30 % en peso basado en el peso total de la película de recubrimiento de liberación prolongada. Basado en el peso total del comprimido de liberación controlada con bomba osmótica de capa única, la película de recubrimiento de liberación controlada gana del 3 al 30 % en peso del comprimido de liberación controlada con bomba osmótica de capa única.
35

Cuando hay una capa de fármaco de liberación inmediata, el comprimido de liberación controlada con bomba osmótica es un comprimido con bomba osmótica de doble liberación inmediata y prolongada. La capa de fármaco de liberación inmediata se puede preparar pulverizando una composición de capa de fármaco de liberación inmediata sobre el núcleo y secando. La composición de la capa de fármaco de liberación inmediata comprende: de 10 a 80 partes en peso del principio activo olaparib, de 0 a 100 partes en peso, preferentemente de 10 a 100 partes en peso de un componente de polímero de matriz para la solubilización, de 0 a 30 partes en peso de otros excipientes farmacéuticamente aceptables y de 100 a 2000 partes en peso de disolvente. El componente de polímero de matriz para la solubilización es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en povidona, copovidona, Soluplus, ftalato de hipromelosa (HPMCP), polietilenglicol, poloxámero, ácido polimetacrílico, acrilato de polietilo, hipromelosa (HPMC), polimetacrilato e hidroxipropilcelulosa. Los otros excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos comúnmente usados en comprimidos de liberación inmediata y bien conocidos por los expertos en la materia, como crospovidona, celulosa microcristalina y tensioactivos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). El disolvente incluye uno o una combinación de dos o más de etanol, acetona y agua.
50

Para el comprimido de doble liberación inmediata y prolongada con bomba osmótica, olaparib en la capa de fármaco de liberación inmediata es del 10 al 40 % en peso del peso total de olaparib en el comprimido con bomba osmótica de doble liberación completa, y olaparib en la capa de fármaco de liberación controlada es del 60 al 90 % en peso del peso total de olaparib en todo el comprimido de doble liberación con bomba osmótica.
55

El método de preparación del comprimido de liberación controlada con bomba osmótica olaparib comprende las etapas siguientes: (1) preparación del olaparib en una forma de disolución mejorada; (2) preparación de la capa de fármaco; (3) opcionalmente, preparación de la capa de empuje; (4) preparación del núcleo; (5) opcionalmente, preparación de la capa de recubrimiento de sellado; (6) preparación de la película de recubrimiento de liberación controlada; (7) perforación de un poro en la película de recubrimiento de liberación controlada del comprimido con bomba osmótica; (8) opcionalmente, preparación del recubrimiento exterior estético; (9) opcionalmente, preparación de la capa de fármaco de liberación inmediata. Los anteriores (2) a (9) se pueden llevar a cabo mediante métodos convencionales de prensado y recubrimiento bien conocidos por los expertos en la materia.
60

65

5 El comprimido cuya cubierta pelicular rígida está recubierta con una capa de fármaco de liberación inmediata es un comprimido de doble liberación prolongada e inmediata con bomba osmótica, y el comprimido cuya cubierta pelicular rígida no está recubierta con una capa de fármaco de liberación inmediata es un comprimido de liberación controlada con bomba osmótica común. La figura 1 es una vista esquemática que muestra la estructura de un comprimido de liberación controlada del tipo con bomba osmótica de acuerdo con una realización de la presente invención, y la figura 2 es una vista esquemática que muestra la estructura de un comprimido de doble liberación prolongada e inmediata del tipo con bomba osmótica de acuerdo con una realización de la presente invención.

10 El diseño de los comprimidos de doble liberación inmediata y prolongada puede ejercer mejor la eficacia de olaparib, porque el diseño de la fase de liberación inmediata asegura la liberación inmediata inicial del fármaco, para alcanzar rápidamente el nivel de concentración plasmática requerido para la inhibición de la enzima PARP y actuar inmediatamente, y el diseño de la fase de liberación prolongada puede asegurar la liberación prolongada del principio activo en el período posterior, garantizando el mantenimiento a largo plazo de la concentración plasmática necesaria para una inhibición enzimática eficaz, manteniendo así la inhibición de la actividad enzimática, mejorando el efecto terapéutico y reduciendo los efectos secundarios tóxicos causados por una gran fluctuación de la concentración plasmática.

1.2. Comprimidos de liberación controlada de tipo matriz

20 La invención también proporciona un comprimido de tipo matriz de liberación controlada de olaparib y/o un comprimido de tipo matriz que tiene un comportamiento de doble liberación inmediata y prolongada.

25 El comprimido de tipo matriz de liberación controlada de la invención consiste principalmente en una fase de liberación prolongada y una fase de liberación inmediata opcional.

30 El comprimido de doble capa compuesto por la fase de liberación prolongada y la fase de liberación inmediata es un comprimido de tipo matriz de doble liberación inmediata y prolongada, y el comprimido de capa única compuesto solo por la fase de liberación prolongada es un comprimido ordinario de tipo matriz de liberación prolongada. La figura 3 es una vista esquemática que muestra la estructura de un comprimido de doble capa de doble liberación inmediata y prolongada de tipo matriz de acuerdo con una realización de la presente invención, y la figura 4 es una vista esquemática que muestra la estructura de un comprimido de doble liberación inmediata y prolongada de tipo matriz de acuerdo con una realización de la presente invención.

35 La fase de liberación prolongada comprende de 100 a 900 partes en peso, preferentemente de 150 a 700 partes en peso, más preferentemente de 200 a 600 partes en peso, del olaparib anterior en una forma de disolución mejorada, de 10 a 300 partes en peso, preferentemente de 30 a 150 partes en peso de un polímero de matriz de ajuste de la velocidad de liberación, de 0 a 50 partes en peso de un diluyente y de 0,2 a 30 partes en peso, preferentemente de 1 a 30 partes en peso, de otros aditivos comunes para comprimidos. La fase de liberación prolongada se preparó mezclando minuciosamente los componentes y presionando mediante métodos comunes bien conocidos por los expertos en la materia.

45 El polímero de matriz de ajuste de la velocidad de liberación puede ser uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en polioxi-etileno, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, alginato de sodio, povidona, copovidona, resina acrílica, carbómero; preferentemente uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, alginato de sodio, hipromelosa y carbómero.

50 El diluyente es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, sacarosa, manitol, sorbitol, sacarosa, almidón, carboximetilalmidón de sodio. Los otros aditivos comunes para comprimidos incluyen uno o una combinación de dos o más tipos de lubricantes, colorantes, que se utilizan comúnmente en preparaciones sólidas y son bien conocidos por los expertos en la materia. El lubricante es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en estearato de magnesio, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, talco y sílice coloidal. El colorante es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro violeta, óxido de hierro negro y óxido de titanio.

55 La fase de liberación inmediata puede comprender el olaparib descrito anteriormente en una forma de disolución mejorada, un disgregante, un diluyente y otros aditivos comunes para comprimidos, o comprenden olaparib, un polímero de matriz para la solubilización y otros aditivos comunes para comprimidos.

60 La fase de liberación inmediata puede prepararse mezclando minuciosamente los diversos componentes y, a continuación, presionando la mezcla en una capa de liberación inmediata mediante un método convencional bien conocido por los expertos en la materia, o disolviendo simultáneamente los diversos componentes, recubriendo la solución en la fase de liberación prolongada y secando para formar una película de recubrimiento de liberación inmediata.

65

En la fase de liberación inmediata que contiene un olaparib en una forma de disolución mejorada, el olaparib en una forma de disolución mejorada puede usarse en una cantidad de 20 a 600 partes en peso, preferentemente de 30 a 400 partes en peso, más preferentemente, de 50 a 250 partes en peso. El disgregante es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en crospovidona, carboximetilalmidón de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, polivinilpirrolidona reticulada, croscarmelosa de sodio y otros disgregantes de uso común farmacéuticamente, y pueden usarse en una cantidad de 5 a 90 partes en peso, preferentemente de 10 a 50 partes en peso. El diluyente es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, sacarosa, manitol, sorbitol, sacarosa, almidón, carboximetilalmidón de sodio, y puede usarse en una cantidad de 5 a 200 partes en peso, preferentemente de 10 a 150 partes en peso. Los otros aditivos comunes para comprimidos incluyen uno o una combinación de dos o más de los lubricantes y colorantes comúnmente usados en preparaciones sólidas bien conocidas por los expertos en la materia, y pueden usarse en una cantidad de 0,2 a 30 partes en peso, preferentemente de 1 a 30 partes en peso. El lubricante es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en estearato de magnesio, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, talco y sílice coloidal, y se puede usar en una cantidad de 0,1 a 20 partes en peso. El colorante es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro violeta, óxido de hierro negro y óxido de titanio, que se puede usar en una cantidad de 0 a 13 partes en peso.

En una fase de liberación inmediata que comprende olaparib, un polímero de matriz para la solubilización y otros aditivos comunes para comprimidos, la cantidad de olaparib puede ser de 5 a 100 partes en peso, preferentemente de 10 a 80 partes en peso, más preferentemente de 20 a 60 partes en peso. El polímero de matriz para la solubilización es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en povidona, copovidona, Soluplus, ftalato de hipromelosa (HPCP), polietilenglicol, poloxámero, hipromelosa (HPMC) y otros materiales, y puede usarse en una cantidad de 5 a 300 partes en peso, preferentemente de 20 a 200 partes en peso, más preferentemente, de 30 a 120 partes en peso. Los otros aditivos comunes para comprimidos incluyen los aditivos comunes para comprimidos de liberación inmediata que son bien conocidos por los expertos en la materia, como crospovidona, celulosa microcristalina y tensioactivos farmacéuticamente aceptables (como lauril sulfato de sodio), manitol y lubricantes (como estearato de magnesio), y se puede utilizar en una cantidad de 0,1 a 150 partes en peso, preferentemente de 0,5 a 100 partes en peso.

En un comprimido de doble liberación inmediata y prolongada de tipo matriz, olaparib en la fase de liberación inmediata es del 10 al 40 % en peso del peso total de olaparib en todo el comprimido de tipo matriz de liberación inmediata y prolongada, y olaparib en la fase de liberación prolongada es del 60 al 90 % en peso del peso total de olaparib en todo el comprimido de tipo matriz de doble liberación inmediata y prolongada.

La preparación de liberación controlada de olaparib que tiene el comportamiento de liberación inmediata y prolongada de acuerdo con la presente invención se caracteriza por que, de acuerdo con los requisitos del método de ensayo de liberación de la Farmacopea China 2015, en un medio de liberación que cumpla con las condiciones del sumidero, preferentemente, más del 90 % en peso del principio farmacéuticamente activo en la fase de liberación inmediata se libera en 2 h, más preferentemente, más del 90 % en peso del principio farmacéuticamente activo en la fase de liberación inmediata se libera en 1 h; el tiempo para liberar más del 90 % en peso del principio farmacéuticamente activo en la fase de liberación prolongada es preferentemente de 10 a 16 h, preferentemente 16 h o más; el comportamiento de liberación del principio farmacéuticamente activo en la fase de liberación prolongada cumple con el modelo de liberación de orden cero, de primer orden, de Higuchi o Ritger-Peppas, preferentemente el modelo de liberación de orden cero.

1.3. Comprimidos de liberación prolongada basados en gránulos de liberación prolongada

Otro aspecto de la invención proporciona un comprimido de olaparib de liberación prolongada basado en gránulos de liberación prolongada. El comprimido de liberación prolongada de olaparib basado en gránulos de liberación prolongada puede ser un comprimido de liberación prolongada basado en gránulos de liberación prolongada, o un comprimido de doble liberación inmediata y prolongada basado en una matriz de liberación inmediata/gránulos de liberación prolongada.

En el comprimido de doble liberación inmediata y prolongada, la matriz de liberación inmediata constituye la fase de liberación inmediata y los gránulos de liberación prolongada constituyen la fase de liberación prolongada. En todo el comprimido de doble liberación inmediata y prolongada, el olaparib en la fase de liberación inmediata representa del 10 al 40 % en peso de la cantidad total de olaparib; el olaparib en el gránulo de liberación prolongada representa del 60 al 90 % en peso de la cantidad total de olaparib.

La matriz de liberación inmediata puede incluir el principio farmacéuticamente activo descrito anteriormente en una forma de disolución mejorada, un disgregante, un diluyente y otros aditivos comunes para comprimidos.

En una matriz de liberación inmediata que comprende un principio farmacéuticamente activo en una forma de

disolución mejorada, el olaparib en una forma de disolución mejorada puede usarse en una cantidad de 20 a 200 partes en peso, preferentemente de 50 a 150 partes en peso. El disgregante es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en crospovidona, carboximetilalmidón de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, polivinilpirrolidona reticulada, croscarmelosa de sodio y otros disgregantes de uso común farmacéuticamente, y se puede usar en una cantidad de 5 a 200 partes en peso, preferentemente de 10 a 100 partes en peso, más preferentemente de 20 a 80 partes en peso. El diluyente es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, sacarosa, manitol, sorbitol, sacarosa, almidón, carboximetilalmidón de sodio, y puede usarse en una cantidad de 5 a 200 partes en peso, preferentemente de 10 a 150 partes en peso. Los otros aditivos comunes para comprimidos son uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en los lubricantes y colorantes, que se usan comúnmente en preparaciones sólidas y son bien conocidos por los expertos en la materia, y se pueden usar en una cantidad de 0,2 a 30 partes en peso, preferentemente de 1 a 30 partes en peso. El lubricante es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en estearato de magnesio, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, talco y sílice coloidal, y se puede usar en una cantidad de 0,1 a 20 partes en peso. El colorante es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro violeta, óxido de hierro negro y óxido de titanio, y pueden usarse en una cantidad de 0 a 13 partes en peso.

Los gránulos de liberación prolongada pueden comprender gránulos de liberación prolongada recubiertos y gránulos de liberación prolongada de tipo matriz, y pueden prepararse, sin limitación, a partir de un núcleo del gránulo blanco (de 0 a 300 partes en peso), una sal de olaparib (por ejemplo, una sal clorhidrato, sulfonato de benceno, sulfato, alcanfor), una matriz de ajuste de la velocidad de liberación o material de recubrimiento de liberación controlada, y otros excipientes, por métodos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia tales como granulación en húmedo, esferonización por extrusión, recubrimiento en paila y/o recubrimiento de granulación en lecho fluidizado. Por ejemplo, los gránulos de liberación prolongada se preparan mediante un recubrimiento en paila de carga de fármaco en un recipiente, en donde olaparib se dispersa o carga en un núcleo del gránulo blanco para formar un núcleo del gránulo cargado con fármaco, que después se recubre con una capa de materiales pelliculares de liberación prolongada como Surelease o similares para formar una película de recubrimiento de liberación prolongada, para formar un gránulo de liberación prolongada recubierto. El núcleo del gránulo blanco es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en un núcleo del gránulo de sacarosa, un núcleo del gránulo de almidón, un núcleo del gránulo de celulosa microcristalina, un núcleo del gránulo de sílice y un núcleo del gránulo de hidroxipropilcelulosa. Como otro ejemplo, los gránulos de liberación prolongada se preparan mediante el método de lecho fluidizado, en donde olaparib y una matriz de ajuste de la velocidad de liberación se disuelven simultáneamente y, a continuación, se colocan en un aparato de secado por pulverización, se inyectan en una corriente de gas y secados por pulverización, y el producto recogido se añade con un aglutinante, se granula y se seca para formar gránulos de liberación prolongada de tipo matriz.

En los gránulos de liberación prolongada, la matriz de ajuste de la velocidad de liberación o el material de recubrimiento de liberación controlada puede ser uno o más seleccionados del grupo que consiste en goma laca, acetato-ftalato de celulosa (CAP), resina acrílica (Eudragit) y etilcelulosa (EC), polisiloxano poliacrílico, acetato de celulosa, propionato de celulosa, propionato acetato de celulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona (PVP), metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y grupo hidroxipropilcelulosa (HPMC). Los otros excipientes incluyen principalmente un aglutinante, un plastificante y un porógeno. Entre otros, el aglutinante es uno o más seleccionados del grupo que consiste en polietilenglicol (PEG), ácido esteárico, monoestearato de glicerilo, el plastificante es uno o más seleccionados del grupo que consiste en propilenglicol, glicerina, polietilenglicol (PEG), triacetina, monoglicérido acetilado, ftalato, aceite de ricino, y el porógeno es uno o más seleccionados del grupo que consiste en un vehículo líquido hidrofílico (glicerina, PEG200), azúcares (lactosa, fructosa, sacarosa, manosa), tensioactivos (polisorbato 80, lauril sulfato de sodio), polímeros (povidona, hipromelosa).

En una realización, los gránulos de liberación prolongada comprenden de 100 a 500 partes en peso, preferentemente de 200 a 400 partes en peso, de un núcleo del gránulo blanco, de 10 a 150 partes en peso, preferentemente de 30 a 100 partes en peso, de una sal de olaparib, de 10 a 300 partes en peso de un sustrato de ajuste de la velocidad de liberación o un material de recubrimiento de liberación controlada, de 0 a 100 partes en peso de un aglutinante, de 0 a 12 partes en peso de un porógeno y de 0 a 15 partes en peso de un plastificante.

Finalmente, los gránulos de liberación prolongada se comprimieron directamente para obtener comprimidos de liberación prolongada basados en gránulos de liberación prolongada. En el caso de que la matriz de liberación inmediata y los gránulos de liberación prolongada se mezclen uniformemente en una cierta proporción y después se compriman en comprimidos mediante una máquina para hacer comprimidos con una función especial de agitación, se puede preparar una preparación de doble liberación inmediata y prolongada.

2. Cápsulas

La presente invención también proporciona una preparación de cápsulas de liberación controlada que puede seleccionarse del grupo que consiste en una cápsula de liberación prolongada y controlada basada en gránulos y una cápsula de liberación prolongada y controlada basada en comprimidos.

2.1. Cápsulas de liberación controlada basada en gránulos

5 La cápsula de liberación prolongada y controlada basada en gránulos de la presente invención es una cápsula de liberación controlada compuesta de gránulos de liberación prolongada, o una cápsula de doble liberación inmediata y prolongada compuesta de gránulos de liberación prolongada y gránulos de liberación inmediata, y puede incluir cápsulas que contienen gránulos de liberación prolongada de tipo matriz, cápsulas que contienen gránulos de liberación prolongada recubiertos, cápsulas que contienen gránulos de liberación prolongada que tienen un recubrimiento de liberación inmediata, cápsulas de liberación inmediata y prolongada que contienen gránulos de liberación inmediata y gránulos de liberación prolongada de tipo matriz, y cápsulas de liberación inmediata y prolongada que contienen gránulos de liberación inmediata y gránulos de liberación prolongada recubiertos. La figura 5 es una vista esquemática que muestra la estructura de una cápsula de doble liberación inmediata y prolongada que contiene gránulos de liberación inmediata y gránulos de liberación prolongada de tipo matriz, y la figura 6 es una vista esquemática que muestra la estructura de una cápsula que contiene gránulos de liberación prolongada con recubrimiento de liberación inmediata.

15 La cápsula de liberación prolongada y controlada basada en gránulos de la presente invención puede ser cápsulas de liberación prolongada basadas en gránulos de liberación prolongada, o cápsulas de doble liberación inmediata y prolongada basadas en gránulos de liberación inmediata y gránulos de liberación prolongada. Para las cápsulas de doble liberación inmediata y prolongada, los gránulos de liberación inmediata constituyen la fase de liberación inmediata y los gránulos de liberación prolongada constituyen la fase de liberación prolongada. Basado en el peso total de olaparib en la cápsula de doble liberación, el olaparib en la fase de liberación inmediata representa del 10 al 40 % en peso; y el olaparib en los gránulos de liberación prolongada representa del 60 al 90 % en peso.

20 Las descripciones en cuanto a la composición, el método de preparación, la selección de materiales y la cantidad de los mismos para los gránulos de liberación prolongada recubiertos y los gránulos de liberación prolongada de tipo matriz son las mismas que las de los gránulos de liberación prolongada de la sección 1.3 anterior, que no se repiten de nuevo.

25 Los gránulos de liberación prolongada que contienen un recubrimiento de liberación inmediata se pueden preparar recubriendo directamente la superficie de los gránulos de liberación prolongada del tipo de matriz mencionados anteriormente o los gránulos de liberación prolongada recubiertos con una matriz de liberación inmediata.

30 Los gránulos de liberación inmediata se pueden preparar disolviendo la matriz de liberación inmediata, recubriéndolos sobre un núcleo del gránulo blanco mediante un método de recubrimiento convencional bien conocido por los expertos en la materia, o preparando directamente la matriz de liberación inmediata en gránulos.

35 Las descripciones en cuanto a la composición, la selección de materiales y la cantidad de los mismos para la matriz de liberación inmediata son las mismas que las de la matriz de liberación inmediata de la Sección 1.2 anterior, que no se repiten de nuevo.

40 La cápsula de liberación controlada se puede preparar a partir de los gránulos de liberación controlada mediante el llenado de la cápsula de la siguiente manera: pesar y mezclar uniformemente los gránulos de liberación inmediata y los gránulos de liberación prolongada anteriores en una cierta proporción, y, a continuación, llevar a cabo el llenado de la cápsula para preparar una preparación de cápsula de doble liberación inmediata y prolongada, o el llenado de la cápsula de los gránulos de liberación prolongada con un recubrimiento de liberación inmediata para preparar una preparación de cápsula de doble liberación inmediata y prolongada.

2.2. Cápsulas de liberación controlada a base de microcomprimidos

45 Las cápsulas de liberación prolongada y controlada basadas en microcomprimidos de la invención son cápsulas de liberación controlada compuestas por microcomprimidos de liberación prolongada o las cápsulas de doble liberación inmediata y prolongada compuestas por microcomprimidos de liberación prolongada y microcomprimidos de liberación inmediata, y pueden incluir cápsulas que contienen microcomprimidos de liberación prolongada de tipo matriz, cápsulas que contienen microcomprimidos de liberación prolongada de tipo matriz con recubrimiento de liberación inmediata y cápsulas que contienen microcomprimidos de liberación inmediata y microcomprimidos de liberación prolongada de tipo matriz. En general, para el llenado de cápsulas duras, los microcomprimidos producidos tienen un diámetro pequeño de típicamente <5 mm. La figura 7 es una vista esquemática que muestra la estructura de una cápsula que contiene microcomprimidos de liberación inmediata y microcomprimidos de liberación prolongada.

50 Para las cápsulas de doble liberación inmediata y prolongada, los microcomprimidos de liberación inmediata constituyen la fase de liberación inmediata y los microcomprimidos de liberación prolongada constituyen la fase de liberación prolongada. Basado en el peso total de olaparib en la cápsula, el olaparib en la fase de liberación inmediata es del 10 al 40 % en peso; y el olaparib en la fase de liberación prolongada es del 60 al 90 % en peso.

65

Las descripciones en términos de composición, el método de preparación, la selección de materiales y la cantidad de los mismos para los microcomprimidos de liberación prolongada de tipo matriz son las mismas que las del comprimido de liberación controlada de tipo matriz de la Sección 1.2, que no se repiten de nuevo.

5 Los microcomprimidos de liberación prolongada de tipo matriz que contienen un recubrimiento de liberación inmediata se pueden preparar recubriendo directamente una matriz de liberación inmediata sobre la superficie de los microcomprimidos de liberación prolongada de tipo matriz anteriores.

10 Los microcomprimidos de liberación inmediata se pueden preparar comprimiendo directamente la matriz de liberación inmediata.

15 Las descripciones en términos de composición, el método de preparación, la selección de materiales y la cantidad de los mismos para la matriz de liberación inmediata son las mismas que las de la matriz de liberación inmediata mencionada anteriormente de la Sección 1.2, que no se repiten de nuevo.

20 La preparación de la cápsula de liberación prolongada se puede preparar llenando las cápsulas de microcomprimidos de liberación prolongada de tipo matriz, y las cápsulas de doble liberación inmediata y prolongada se pueden preparar mezclando los microcomprimidos de liberación inmediata y los microcomprimidos de liberación prolongada en una determinada proporción y llenándolos en cápsulas, o llenando las cápsulas de microcomprimidos de liberación prolongada de tipo matriz con un recubrimiento de liberación inmediata.

Dibujos

25 La figura 1 es una vista esquemática que muestra la estructura de un comprimido de liberación controlada del tipo con bomba osmótica;

La figura 2 es una vista estructural esquemática de un comprimido de doble liberación inmediata y prolongada del tipo con bomba osmótica;

30 La figura 3 es una vista estructural esquemática de un comprimido de doble capa de doble liberación inmediata y prolongada de tipo matriz;

35 La figura 4 es una vista estructural esquemática de un comprimido recubierto de doble liberación inmediata y prolongada de tipo matriz;

La figura 5 es una vista estructural de una cápsula que contiene gránulos de liberación inmediata y gránulos de liberación prolongada de tipo matriz;

40 La figura 6 es una vista estructural de una cápsula que contiene gránulos de liberación prolongada con un recubrimiento de liberación inmediata;

La figura 7 es una vista estructural de una cápsula que contiene microcomprimidos de liberación inmediata y microcomprimidos de liberación prolongada;

45 La figura 8 es un gráfico que muestra los perfiles de liberación del comprimido de liberación controlada con bomba osmótica de doble capa del Ejemplo 1 en medios de liberación a pH 1,2, 4,5 y 6,8;

50 La figura 9 es un gráfico que muestra los perfiles de liberación de las preparaciones de los ejemplos 2, 5, 6, 7, 9 y 11 en un medio de liberación a pH 6,8;

La figura 10 es un gráfico que muestra el perfil de liberación del comprimido de liberación prolongada de tipo matriz del Ejemplo 3 en un medio de liberación a pH 6,8;

55 La figura 11 es un gráfico que muestra el perfil de liberación del comprimido de tipo matriz de doble liberación inmediata y prolongada del Ejemplo 4;

La figura 12 es un gráfico que muestra el perfil de disolución de la preparación de cápsulas de liberación inmediata del ejemplo comparativo 1.

60 La figura 13 es un gráfico que muestra curvas de concentración plasmática-tiempo *in vivo* de la cápsula de liberación inmediata del Ejemplo Comparativo 1 y el comprimido de liberación controlada con bomba osmótica de doble capa del Ejemplo 1;

65 La figura 14 es un gráfico que muestra curvas de concentración plasmática-tiempo *in vivo* de la cápsula de liberación inmediata del Ejemplo Comparativo 1 y el comprimido de doble liberación inmediata y prolongada del Ejemplo 4;

La figura 15 es un gráfico que muestra curvas de concentración plasmática-tiempo *in vivo* de la cápsula de liberación inmediata del Ejemplo Comparativo 1 y el comprimido de doble liberación inmediata y prolongada del Ejemplo 2;

5 La figura 16 es un gráfico que muestra las curvas de velocidad-tiempo de inhibición de la enzima PARP de la cápsula de liberación inmediata del Ejemplo Comparativo 1 y el comprimido de doble liberación inmediata y prolongada del Ejemplo 2 en PBMC caninas.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

10 Los siguientes ejemplos describen en general la preparación y/o caracterización de composiciones típicas de la invención, en donde todos los porcentajes son en peso a menos que se indique lo contrario. En los siguientes ejemplos, varios procesos y métodos no descritos en detalle son métodos convencionales bien conocidos en la técnica.

15 Animales de ensayo: Los perros Beagle eran mitad machos y mitad hembras, con un peso de 8 a 10 kg, de Beijing Marshall Biotechnology Co., Ltd. Los animales de ensayo se sometieron a alimentación adaptativa en el Centro de Animales Experimentales del Instituto de Materia Médica de Shanghai durante 14 días antes del día de ensayo.

20 Una prensa de comprimidos de un solo golpe (TDP-1, Guangzhou Xulang Machinery Equipment Co., Ltd.) fue adoptada para prensar comprimidos.

La mezcladora tridimensional era un modelo T2F disponible de TURBULA.

25 La extrusora de masa fundida era un modelo Pharma 11 disponible de Thermo Fisher.

Ejemplo 1 Comprimidos de liberación controlada con bomba osmótica de doble capa

<u>Componentes de la capa de fármaco del núcleo</u>	<u>dosis (100 comprimidos)</u>
Olaparib	5 g
Copolividona (VA64)	10 g
Polividona (K90)	2 g
Estearato de magnesio	0,3 g
<u>Componentes de la capa de empuje del núcleo</u>	<u>dosis (100 comprimidos)</u>
Carboximetilalmidón de sodio	8,4 g
Hipromelosa (K15M)	1,7 g
carbómero (971P)	0,6 g
Cloruro de sodio	5,8 g
copovidona (VA64)	3,6 g
Óxido férrico rojo	0,2 g
Estearato de magnesio	0,2 g

30 Se preparó una dispersión sólida a partir de Olaparib y copolividona VA64 mediante evaporación del disolvente. Es decir, se disolvieron simultáneamente olaparib y copolividona VA64 en etanol/acetona (25/75, v/v), se evaporó el disolvente orgánico a presión reducida, se secó en un horno de secado al vacío y se trituró y pulverizó a través de un tamiz de malla 60 para estar listo para la formación de comprimidos. Para la dispersión sólida obtenida, en agua en condiciones de sumidero a 37 °C y 100 rpm, el principio farmacéuticamente activo se disolvió al 90 % o más en 30 min. Sin embargo, en las mismas condiciones, el polvo de compuesto de olaparib se disolvió en menos del 60 % en 2 h.

35 A continuación, la dispersión sólida y otros excipientes en cantidades prescritas se pasaron a través de un tamiz de malla 60 y se mezclaron con una mezcladora tridimensional a 30 rpm durante 25 min para obtener una composición de capa de fármaco lista para formar comprimidos.

40 Los excipientes de la capa de empuje se pesaron con precisión y se pasaron a través de un tamiz de malla 60 y se mezclaron mediante una mezcladora tridimensional a 30 rpm durante 30 min para obtener una composición de capa de empuje.

45 Se prensó un núcleo de doble capa con bomba osmótica que comprende una capa de fármaco y una capa de empuje a partir de la composición de capa de fármaco descrita anteriormente y la composición de capa de empuje mediante

prensado directo.

El núcleo prensado se recubrió con una solución de acetato de celulosa al 4 % para formar una capa de recubrimiento de liberación controlada con un incremento de peso del 10 %, para obtener un comprimido de liberación controlada con bomba osmótica de doble capa.

El grado de disolución de los comprimidos de liberación controlada con bomba osmótica de doble capa se determinó en el aparato II del método de ensayo de disolución (Farmacopea China 2010, segunda edición, apéndice X, C). Las mediciones se realizaron siguiendo el método a 37 °C, usando tampones de pH 1,2, 4,5 y 6,8 como el medio de liberación (se diluyeron 7,65 ml de ácido clorhídrico con agua hasta 1000 ml para obtener un medio de liberación de pH 1,2; se añadieron 250 ml de una solución de dihidrogenofosfato de potasio de 0,2 mol/L con 0 ml y 112 ml de una solución de hidróxido de sodio de 0,2 mol/L, para obtener respectivamente medios de liberación de pH 4,5 y 6,8) respectivamente, a una velocidad de rotación de 75 rpm, se tomaron 6 ml de la solución a las 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 13, 16 h, respectivamente, y se centrifugaron, el sobrenadante se tomó como solución de ensayo para determinar el grado de liberación.

De acuerdo con la espectrofotometría ultravioleta-visible (Farmacopea China 2010, segunda edición, apéndice IV, A), se leyó la absorbancia en una longitud de onda de 278 nm, para medir el grado de liberación del comprimido prescrito.

Los resultados de la liberación en medios de liberación con diferente pH se muestran en la Figura 8. Los resultados mostraron que los comprimidos de liberación controlada con bomba osmótica de doble capa básicamente no se vieron afectados por el pH. El principio activo olaparib podría liberarse a una velocidad constante, menos del 10 % en 1 h, del 50 % en 6 h, y más del 90 % en 12 h. El tiempo de liberación total puede ser de 12 a 13 h.

Ejemplo 2 Comprimidos de liberación controlada con bomba osmótica de doble capa de doble liberación inmediata y prolongada

<u>Componentes de la capa de fármaco de núcleos</u>	<u>dosis (100 comprimidos)</u>
olaparib	4 g
copovidona (VA64)	16,8 g
polividona (K90)	1,5 g
dodecilsulfato de sodio	0,5 g
estearato de magnesio	0,3 g
<u>Componentes de la capa de empuje de núcleos</u>	<u>dosis (100 comprimidos)</u>
Carboximetilalmidón de sodio	7,0 g
Hipromelosa (K15M)	1,6 g
carbómero (971P)	0,5 g
Cloruro de sodio	5,0 g
copovidona (VA64)	3,0 g
Óxido férrico negro	0,1 g
estearato de magnesio	0,1 g

El olaparib y la copovidona se tamizaron a través de un tamiz de malla 60 durante 3 veces y, a continuación, se mezclaron mediante una mezcladora tridimensional a 30 rpm durante 25 min. La mezcla se añadió lentamente a una extrusora de masa fundida precalentada y se recogió el extrudido, se pulverizó, se pasó a través de un tamiz de malla 60 para dar una dispersión sólida de olaparib. A continuación, la dispersión sólida de olaparib y otros excipientes, excepto el estearato de magnesio en cantidades prescritas, se pasaron a través de un tamiz de malla 60 y se mezclaron con una mezcladora tridimensional a 30 rpm durante 25 min, y se añadió estearato de magnesio y se continuó mezclando durante 5 min para obtener una composición de la capa de fármaco para estar lista para la formación de comprimidos.

Los excipientes de la capa de empuje se pesaron con precisión y se pasaron a través de un tamiz de malla 60 y se mezclaron mediante una mezcladora tridimensional a 30 rpm durante 30 min para obtener una composición de capa de empuje.

Se prensó un núcleo de doble capa con bomba osmótica que comprende una capa de fármaco y una capa de empuje a partir de la composición de capa de fármaco descrita anteriormente y la composición de capa de empuje mediante prensado directo.

El núcleo prensado se recubrió con una solución de acetato de celulosa al 3 % - PEG4000 al 0,2 % para formar una capa de recubrimiento de liberación controlada con un incremento de peso del 10 % para dar un comprimido de liberación controlada con bomba osmótica de doble capa.

5 La dispersión sólida de olaparib se disolvió en acetona y la solución se recubrió sobre el comprimido con bomba osmótica de doble capa obtenido en una proporción del contenido de fármaco en la capa de liberación inmediata al de la capa de liberación prolongada de 2:8, para dar un comprimido con bomba osmótica de doble capa de liberación inmediata y prolongada, en el que el principio activo representó el 20 % en la capa de liberación inmediata y el 80 % en la capa de liberación prolongada.

10 El grado de disolución de los comprimidos de liberación controlada con bomba osmótica de doble capa de doble liberación inmediata y prolongada se determinó en el aparato II del método de ensayo de disolución (Farmacopea China 2010, segunda edición, apéndice X, C). Las mediciones se realizaron siguiendo el método a 37 °C, utilizando un tampón de pH 6,8 como el medio de liberación (se añadieron 250 ml de solución de dihidrogenofosfato de potasio 0,2 mol/l con 112 ml de solución de hidróxido de sodio 0,2 mol/L, para obtener un medio de liberación de pH 6,8), a una velocidad de rotación de 75 rpm, se tomaron 6 ml de la solución a las 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 13, 16 h, respectivamente, y se centrifugaron, el sobrenadante se tomó como solución de ensayo para determinar el grado de liberación.

20 De acuerdo con la espectrofotometría ultravioleta-visible (Farmacopea China 2010, segunda edición, apéndice IV, A), se leyó la absorbancia en una longitud de onda de 278 nm, para medir el grado de liberación del comprimido prescrito.

25 Los resultados de la liberación en el medio de liberación de pH 6,8 se muestran en la figura 9. Se demostró que los comprimidos de liberación controlada de la bomba osmótica de doble capa de liberación inmediata y prolongada podían liberar el fármaco en la capa de liberación inmediata en 2 h, y el fármaco en la capa de liberación prolongada podía liberarse a una velocidad constante, más del 80 % o más del fármaco se puede liberar en 16 h, y el tiempo de liberación del fármaco es de hasta 16 h.

30 **Ejemplo 3 Comprimidos de tipo matriz de liberación prolongada**

nombre	dosis (100 comprimidos)
olaparib	8 g
Polvidona K30	24 g
hidroxipropilcelulosa (K4M)	4 g
dodecilsulfato de sodio	0,2 g
estearato de magnesio	0,2 g

35 Olaparib y povidona K30 se tamizaron a través de un tamiz de malla 60 durante 3 veces, y, a continuación se mezclaron mediante un mezclador tridimensional a 30 rpm durante 25 min. La mezcla se añadió lentamente a una extrusora de masa fundida precalentada y se recogió el extrudido transparente, se pulverizó y se pasó a través de un tamiz de malla 60 para dar una dispersión sólida de olaparib. La dispersión sólida, hidroxipropilcelulosa (K4M) como el polímero de matriz de ajuste de la velocidad de liberación, lauril sulfato de sodio en cantidades prescritas se tamizó a través de un tamiz de malla 60 y se mezcló en un mezclador tridimensional a 30 rpm durante 25 min, y, a continuación, se añadió una cantidad prescrita de estearato de magnesio y se mezcló durante 5 min más, y se comprimó para preparar un comprimido de tipo matriz de liberación prolongada con dureza adecuada.

40 El método para medir el grado de liberación de los comprimidos de tipo matriz de liberación prolongada de olaparib fue el mismo que en el Ejemplo 1, utilizando un tampón de pH 6,8 como medio de liberación.

45 Los resultados se muestran en la figura 10. Los comprimidos de tipo matriz de liberación prolongada pueden liberar menos del 20 % de olaparib en 1 h, alrededor del 80 % en 8 h, más del 90 % en 16 h, y el tiempo de liberación del fármaco fue de hasta 10 h.

Ejemplo 4 Comprimidos de doble capa de tipo matriz de doble liberación inmediata y prolongada

Capa de liberación inmediata	dosis (g) (1000 comprimidos)
olaparib	20
Soluplus	75
sílice coloidal	1
Polvidona reticulada (PVPP XL)	10
manitol	5
estearato de magnesio	3
Capa de liberación prolongada	dosis (g) (1000 comprimidos)
olaparib	100
Polvidona K30	300
sílice coloidal	3,5
HPMC K15M	70
estearato de magnesio	3

5 Capa de liberación inmediata: olaparib, sílice coloidal y Soluplus en cantidades prescritas se tamizaron a través de un tamiz de malla 60 y se mezclaron en una mezcladora tridimensional a 30 rpm durante 25 min, y, a continuación, se añadieron lentamente a una extrusora de masa fundida precalentada y se recogió el extrudido, se pulverizó y se pasó a través de un tamiz de malla 60 para dar una dispersión sólida de olaparib.

10 La dispersión sólida de olaparib resultante se mezcló uniformemente con una cantidad prescrita de otros materiales, como el disgregante PVPP XL y otros excipientes, como manitol y estearato de magnesio, para estar lista para la formación de comprimidos.

15 Capa de liberación prolongada: olaparib, sílice coloidal y la povidona K30 en cantidades prescritas se tamizan a través de un tamiz de malla 60 y se mezclan uniformemente, se añadió lentamente a una extrusora de masa fundida precalentada, y se recogió el extrudido, se pulverizó y se pasó a través de un tamiz de malla 60 para dar una dispersión sólida de olaparib.

20 La dispersión sólida de olaparib resultante se mezcló uniformemente con una cantidad prescrita de un polímero HPMC K15M de ajuste de la velocidad de liberación y el lubricante estearato de magnesio para que estén listos para la formación de comprimidos.

Formación de comprimidos: se utiliza un método de compresión directa para preparar un comprimido de doble capa del tipo matriz de doble liberación inmediata y prolongada con una dureza adecuada.

25 El grado de disolución de la preparación de liberación controlada se determinó en el aparato II del método de ensayo de disolución (Farmacopea China 2010, segunda edición, apéndice X, C). Las mediciones se realizaron siguiendo el método a 37 °C, utilizando un tampón de pH 6,8 como el medio de liberación, a una velocidad de rotación de 75 rpm, Se tomaron 6 ml de la solución a las 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 13 y 16 h, respectivamente, y se centrifugó, y el sobrenadante se tomó como la solución de ensayo para determinar el grado de liberación.

30 De acuerdo con la espectrofotometría ultravioleta-visible (Farmacopea China 2010, segunda edición, apéndice IV, A), se leyó la absorbancia en una longitud de onda de 278 nm, para medir el grado de liberación del comprimido obtenido.

35 Los resultados de la liberación se muestran en la figura 11. El comprimido de doble capa de tipo matriz de doble liberación inmediata y prolongada puede liberar rápidamente aproximadamente el 20 % del fármaco en 30 min, y aproximadamente el 60 % del fármaco se liberó en aproximadamente 8 h, y el fármaco se liberó completamente en aproximadamente 16 h. El comportamiento de liberación puede controlar el intervalo de concentración plasmática de olaparib, puede alcanzar inmediatamente la concentración plasmática requerida para la inhibición de PARP después de la administración oral y mantener el nivel de concentración durante mucho tiempo.

40

Ejemplo 5 Comprimidos recubiertos de tipo matriz de liberación prolongada que contienen una capa de recubrimiento de liberación inmediata

(1) Preparación del núcleo de liberación prolongada (100 piezas)

nombre	dosis
olaparib	8 g
poloxámero 188	24 g
alginato de sodio	7 g
estearato de magnesio	0,2 g

(2) Recubrimiento de liberación inmediata

nombre	dosis
olaparib	2 g
poloxámero 188	5 g
talco	1 g
polietilenglicol 4000	2 g
Etanol al 95 %	90 g
agua	10 g

5 El método de preparación fue el siguiente.

Preparación del núcleo de liberación prolongada de los comprimidos recubiertos de tipo matriz de liberación prolongada: se tamizaron olaparib y poloxámero 188 en cantidades prescritas a través de un tamiz de malla 60 y se mezclaron en una mezcladora tridimensional a 30 rpm durante 25 minutos, y, a continuación, se añadieron lentamente a una extrusora de masa fundida precalentada, se recogió el extrudido, se pulverizó y se pasó a través de un tamiz de malla 60 para dar una dispersión sólida de olaparib. La dispersión sólida de olaparib preparada se mezcló uniformemente con el polímero alginato de sodio de matriz de ajuste de la velocidad de disolución, y, a continuación, se añadió y mezcló uniformemente con un estearato de magnesio lubricante, y se comprimó mediante prensado directo para dar un núcleo del comprimido de liberación prolongada con una dureza adecuada.

15 Recubrimiento de recubrimiento de liberación inmediata: De acuerdo con la prescripción del recubrimiento de liberación inmediata, se preparó una solución de recubrimiento de liberación inmediata y los núcleos de los comprimidos de liberación prolongada se colocaron en una paila de recubrimiento de alta eficacia para recubrir con el recubrimiento de liberación inmediata; finalmente, se secaron a 45 °C durante 12 h para eliminar el exceso de disolvente orgánico y agua para dar comprimidos recubiertos del tipo de matriz de liberación prolongada.

20 El grado de liberación se determinó de la misma manera que en el Ejemplo 1, utilizando un tampón de pH 6,8 como el medio de liberación. La curva de liberación se muestra en la figura 9.

25 **Ejemplo 6 Cápsulas que contienen gránulos de liberación prolongada o cápsulas de doble liberación inmediata y prolongada que contienen gránulos de liberación inmediata y gránulos de liberación prolongada**

(1) Gránulos de liberación prolongada

30 I) Núcleos de los gránulos cargados con fármaco

nombre	dosis
Cloruro de olaparib	100 g
núcleos de los gránulos blanco de celulosa microcristalina	400 g
hidroxipropilcelulosa SSL	100 g
Etanol al 95 %	400 ml

II) Recubrimiento de sellado

nombre	dosis
núcleos de los gránulos cargados con fármaco	600 g
polividona (K30)	50 g
Etanol al 95 %	200 ml

III) Recubrimiento de liberación prolongada

nombre	dosis
núcleos de los gránulos cargados con fármaco con recubrimiento de sellado	650 g
Surelease (dispersión acuosa)	200 ml
agua	200 ml

(2) Gránulos de liberación inmediata

nombre	dosis
cloruro de olaparib	25 g
copovidona (VA64)	50 g
núcleo del gránulo blanco de celulosa microcristalina	100 g
Etanol al 95 %	300 ml

El método de preparación fue el siguiente.

5 Gránulos de liberación inmediata: El cloruro de olaparib y VA64 se disolvieron o dispersaron en una solución de etanol al 95 % para preparar una solución de carga de fármaco, que se pulverizó sobre una cantidad prescrita de núcleos de los gránulos blanco de celulosa microcristalina mediante recubrimiento de lecho fluidizado, para dar gránulos de liberación inmediata.

10 Gránulos de liberación prolongada:

Se pesó una hidroxipropilcelulosa SSL de matriz de ajuste de la velocidad de liberación y se dispersó en una solución de etanol al 95 %, para preparar una solución de recubrimiento con un contenido de sólidos del 10 % y se agitó bien en un agitador magnético;

15 Se pesó una cantidad prescrita de cloruro de olaparib y se dispersó uniformemente en la solución de recubrimiento anterior, para estar lista para ser utilizada como una solución de recubrimiento de carga de fármaco.

20 Se añadieron núcleos de los gránulos blanco de celulosa microcristalina a un lecho fluidizado y se ajustaron los parámetros operativos, como el volumen de aire y la temperatura, la solución de recubrimiento de carga de fármaco preparada se pulverizó para cargar el fármaco y dar los núcleos de los gránulos cargados con fármaco.

25 El componente de la película de la capa de recubrimiento de sellado se disolvió o dispersó en una solución de etanol al 95 % y se pulverizó en una cantidad prescrita de núcleos de los gránulos cargados con fármaco mediante recubrimiento de lecho fluidizado para dar núcleos de los gránulos cargados con fármaco con capa de recubrimiento de sellado.

30 La dispersión acuosa de la solución de recubrimiento de liberación prolongada se diluyó con una cantidad apropiada de una solución acuosa, bien mezclada y utilizada como solución de recubrimiento para la película de recubrimiento de liberación prolongada, que se pulverizó sobre los núcleos de los gránulos cargados con fármaco con una capa de recubrimiento de sellado mediante un recubrimiento de lecho fluidizado para dar gránulos de liberación prolongada.

Llenado de cápsulas: Los gránulos de liberación prolongada preparados se encapsularon para preparar cápsulas de liberación prolongada.

35 Los gránulos de liberación inmediata y los gránulos de liberación prolongada preparados se mezclaron a fondo en cantidades prescritas y, a continuación, se introdujeron en cápsulas para preparar cápsulas de doble liberación inmediata y prolongada.

40 El grado de liberación se determinó de la misma manera que en el Ejemplo 1, utilizando un tampón de pH 6,8 como el medio de liberación. Las curvas de liberación de las cápsulas de liberación prolongada y las cápsulas de doble liberación inmediata y prolongada se muestran en la figura 9, respectivamente.

Ejemplo 7 Comprimidos de liberación prolongada y controlada basados en gránulos de liberación prolongada

45 (1) Gránulos de liberación prolongada

I) Núcleos de los gránulos cargados con fármaco

nombre	dosís
olaparib	100 g
núcleos de los gránulos blanco de sacarosa	400 g
copovidona (VA64)	200 g
Etanol al 95 %	400 ml

II) Recubrimiento de sellado

nombre	dosís
núcleo del gránulo cargado con fármaco	700 g
Hipromelosa (E5)	50 g
Etanol al 95 %	200 ml

III) Recubrimiento de liberación prolongada

nombre	dosís
núcleos de los gránulos cargados con fármaco con recubrimiento de sellado	750 g
Eudragit NE30D	150 g
talco	5 g
PEG 4000	15 g
agua	750 ml

El método de preparación fue el siguiente:

5 Núcleos de los gránulos cargados con fármaco: Olaparib y VA64 se disolvieron o dispersaron en una solución de etanol al 95 % para ser formulados en una solución de carga con fármaco, que se pulverizó en una cantidad prescrita de núcleos de los gránulos blanco de sacarosa mediante un recubrimiento de lecho fluidizado, para dar núcleos de los gránulos cargados con fármaco.

10 Gránulos de liberación prolongada:

Los componentes de la película de la capa de recubrimiento de sellado se disolvieron o dispersaron en una solución de etanol al 95 % y se pulverizaron sobre una cantidad prescrita de núcleos de los gránulos cargados con fármaco mediante recubrimiento en lecho fluidizado para dar núcleos de los gránulos cargados con fármaco con recubrimiento de sellado.

15 La dispersión acuosa de la solución de recubrimiento de liberación prolongada se añadió con talco y una cantidad apropiada de una solución acuosa y se mezcló bien para dar una solución de recubrimiento para la película de recubrimiento de liberación prolongada, que se pulverizó sobre los núcleos de los gránulos cargados con fármaco con un recubrimiento de sellado mediante un recubrimiento de lecho fluidizado para dar gránulos de liberación prolongada.

20 Comprimidos de liberación prolongada y controlada: se añadió celulosa microcristalina en etanol para formar gránulos, que se mezclaron uniformemente con los gránulos de liberación prolongada y, a continuación, se añadieron con sílice o estearato de magnesio, se mezclaron uniformemente y, a continuación, formaron comprimidos.

25 Comprimidos de doble liberación inmediata y prolongada: los gránulos de liberación inmediata preparados anteriormente (núcleos de los gránulos cargados con fármaco) y los gránulos de liberación prolongada se mezclaron completamente en cantidades prescritas y, a continuación, se añadieron con sílice o estearato de magnesio, se mezclaron uniformemente y, a continuación, formaron comprimidos. El grado de liberación se determinó de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando un tampón de pH 6,8 como el medio de liberación. La curva de liberación se muestra en la figura 9.

30 **Ejemplo 8 Comprimidos de liberación prolongada y controlada basados en gránulos de liberación prolongada**

35 60 g de besilato de olaparib, 140 g de celulosa microcristalina y 100 g de lactosa se tamizaron y se mezclaron a través de un tamiz de malla 80, y, a continuación, se transfirieron a un granulador húmedo, cuyos parámetros fueron ajustados. Se añadió una solución acuosa al 1 % en peso de hipromelosa E15 como aglutinante para preparar un material blando, que a continuación se extruyó y esferonizó para preparar gránulos que contienen olaparib, en donde la pantalla de extrusión tenía un tamaño de poro de 0,5 mm, la velocidad de extrusión fue de 20 r/min, la velocidad de esferonización fue de 1000 r/min y el secado se realizó a 40 °C en el lecho fluidizado. Se tamizaron los gránulos que

contenían fármaco de malla 30 a 40 para que estuvieran listos para su uso.

5 Los gránulos de olaparib tamizados se colocaron en un lecho fluidizado y se recubrieron con una solución de recubrimiento preparada, para preparar gránulos de liberación prolongada de olaparib. La formulación de la solución de recubrimiento: una resina acrílica al 14,5 %, un plastificante citrato de trietilo al 5 %, un agente antiadherente talco al 10,5 % y agua para equilibrar.

10 25 g de gránulos de liberación prolongada de olaparib, 5 g de gránulos que contienen fármaco, 12 g de celulosa microcristalina, 16 g de lactosa, 12 g de una solución de pvpK30 al 5 % en peso, se pesaron y granularon a través de un tamiz de malla 18, se secaron en un horno a 40 °C, se tamizaron a través de un tamiz de malla 18, se añadieron con 0,6 g de ácido esteárico, se mezclaron y formaron comprimidos.

Ejemplo 9 Base de cápsula de liberación prolongada y controlada en microcomprimidos

15 Microcomprimidos de liberación prolongada

nombre	dosis
olaparib	8 g
copovidona (PVP VA64)	22 g
polioxietileno (N10)	5 g
etilcelulosa (10cp)	2 g
estearato de magnesio	0,3 g
Microcomprimidos de liberación inmediata	
nombre	dosis
olaparib	8 g
copovidona (PVP VA64)	22 g
Polividona reticulada	3 g
estearato de magnesio	0,3 g

20 Microcomprimidos de liberación prolongada: Se tamizaron olaparib y copovidona VA64 a través de un tamiz de malla 60 durante 3 veces y se añadieron a un molino de bolas para molerse para dar una mezcla de molienda conjunta de olaparib con un diámetro de partícula promedio de menos de 30 µm. La mezcla de molienda conjunta, un polímero de matriz de ajuste de la velocidad de liberación de polioxietileno y etilcelulosa en cantidades prescritas se tamizaron a través de un tamiz de malla 60 y se mezclaron en una mezcladora tridimensional a 30 rpm durante 25 min, y, a continuación, se añadió estearato de magnesio y se mezcló durante 5 min, a continuación, se prensaron para formar microcomprimidos que tienen un diámetro de 4 mm.

25 Microcomprimidos de liberación inmediata: se tamizaron olaparib y copovidona VA64 a través de un tamiz de malla 60 durante 3 veces, y se añadieron a una trituradora de bolas para molerse para dar una mezcla de molienda conjunta de olaparib con un diámetro medio de partícula de menos de 30 µm. La mezcla de molienda conjunta y la polividona reticulada en cantidades prescritas se pasaron a través de un tamiz de malla 60 y se mezclaron en una mezcladora tridimensional a 30 rpm durante 25 min, a continuación se añadió con estearato de magnesio y se mezcló durante 5 min, a continuación, se prensaron para formar microcomprimidos que tienen un diámetro de 4 mm.

Llenado de cápsulas: Los microcomprimidos de liberación prolongada preparados anteriormente se cargaron en cápsulas para preparar cápsulas de liberación prolongada.

35 Los microcomprimidos de liberación inmediata preparados y los microcomprimidos de liberación prolongada en cantidades prescritas se mezclaron a fondo y, a continuación, se introdujeron en cápsulas para preparar cápsulas de doble liberación inmediata y prolongada. El grado de liberación se determinó de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando un tampón de pH 6,8 como el medio de liberación. La curva de liberación se muestra en la figura 9.

40 **Ejemplo 10 Cápsulas de liberación prolongada y controlada basadas en microcomprimidos**

Microcomprimidos de liberación prolongada

nombre	dosis
olaparib	8 g
2-hidroxipropil-β-ciclodextrina	30 g
carbómero 934	10 g

nombre	dosis
estearil fumarato de sodio	0,3 g
Microcomprimidos de liberación inmediata	
nombre	dosis
olaparib	8 g
2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina	30 g
lactosa	8 g
croscarmelosa de sodio	2 g
estearil fumarato de sodio	0,3 g

5 Microcomprimidos de liberación prolongada: Olaparib y 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina se tamizaron a través de un tamiz de malla 60 durante 3 veces, se añadieron 100 ml de agua y se sometió a cizallamiento a alta velocidad para dar una suspensión en bruto, que a continuación se homogeneizó en un homogeneizador de alta presión hasta un diámetro de partícula promedio de menos de 1000 nm, y a continuación la solución de nanocristales se liofilizó en un liofilizador para eliminar la humedad. Los polvos nanocristalinos se pasaron a través de un tamiz de malla 60 y se tamizaron con un polímero de matriz de ajuste de velocidad de liberación carbómero 934 en cantidades prescritas a través de un tamiz de malla 60 y se mezcló en una mezcladora tridimensional a 30 rpm durante 25 min, se añadió estearil fumarato de sodio y se mezcló durante 5 min y se prensó en microcomprimidos con un diámetro de 3 mm.

10 Microcomprimidos de liberación inmediata: Olaparib y 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina se tamizaron a través de un tamiz de malla 60 durante 3 veces, se añadieron 100 ml de agua y se sometió a cizallamiento a alta velocidad para dar una suspensión en bruto, que a continuación se homogeneizó en un homogeneizador de alta presión hasta un diámetro de partícula promedio de menos de 1000 nm, y a continuación la solución de nanocristales se liofilizó en un liofilizador para eliminar la humedad. Los polvos nanocristalinos se pasaron a través de un tamiz de malla 60 y se tamizaron con lactosa, croscarmelosa de sodio en cantidades prescritas a través de un tamiz de malla 60 y se mezcló en una mezcladora tridimensional a 30 rpm durante 25 min, y a continuación se añadió estearil fumarato de sodio y se mezcló durante 5 min, y se prensó en microcomprimidos con un diámetro de 3 mm.

20 Llenado de cápsulas: Los microcomprimidos de liberación prolongada preparados anteriormente se cargaron en cápsulas para preparar cápsulas de liberación prolongada.

25 Los microcomprimidos de liberación inmediata preparados y los microcomprimidos de liberación prolongada en cantidades prescritas se mezclaron a fondo y, a continuación, se introdujeron en cápsulas para preparar cápsulas de doble liberación inmediata y prolongada.

Ejemplo 11 Comprimidos de liberación controlada con bomba osmótica de capa única

<u>Componentes de núcleos</u>	<u>dosis</u>
olaparib	50 g
Hipromelosa E5	150
polividona (K90)	52 g
polividona (K30)	30 g
Cloruro de sodio	100 g
dodecilsulfato de sodio	5 g
estearato de magnesio	4 g

30 Olaparib e hipromelosa E5 en cantidades prescritas se pasaron a través de un tamiz de malla 60 y se mezclaron en una mezcladora tridimensional a 30 rpm durante 25 min, y, a continuación, se añadieron lentamente a una extrusora de masa fundida precalentada. El extrudido se recogió y se pulverizó a través de un tamiz de malla 60 para dar una dispersión sólida de olaparib. La dispersión sólida de olaparib preparada anteriormente se tamizó a través de un tamiz de malla 60 con otros excipientes excepto estearato de magnesio y se mezcló uniformemente en una mezcladora tridimensional, y, a continuación, se mezcló con estearato de magnesio durante 5 min para dar una composición de capa de fármaco lista para formar comprimidos.

40 Los núcleos de los comprimidos con bomba osmótica de capa única se prepararon presionando directamente la composición de la capa de fármaco descrita anteriormente. Los núcleos prensados se recubrieron con una solución de acetato de celulosa al 4 % - PEG4000 al 0,2 % para ser recubiertos con una capa de liberación controlada con incremento de peso del 5 % para dar comprimidos de liberación controlada con bomba osmótica de capa única. El

grado de liberación se determinó de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando un tampón de pH 6,8 como el medio de liberación. La curva de liberación se muestra en la figura 9.

Ejemplo comparativo 1 Cápsulas de liberación inmediata

5

Método de preparación: A 65 °C, se dispersó 10 % en peso de olaparib en Glucire 44/14, se agitó durante 12 h, y, a continuación, se introdujo en cápsulas de hipromelosa (0 #) a aproximadamente 60 °C.

10

El grado de disolución se determinó en el aparato I del método de ensayo de disolución (Farmacopea China 2010, segunda edición, apéndice X, C). Las mediciones se realizaron siguiendo el método a 37 °C, utilizando 500 ml de tampón Tris de pH 6,8 como el medio de liberación, a una velocidad de rotación de 100 rpm, se tomaron 6 ml de la solución a los 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120 min y se centrifugó, el sobrenadante se tomó como solución de ensayo para determinar el grado de liberación.

15

De acuerdo con la espectrofotometría ultravioleta-visible (Farmacopea China 2010, segunda edición, apéndice IV, A), se leyó la absorbancia en una longitud de onda de 278 nm, para medir el grado de liberación de la cápsula.

20

Los resultados de la liberación se muestran en la figura 12. El principio activo olaparib en la cápsula de liberación inmediata se liberó más del 90 % en aproximadamente 45 min y se liberó por completo en 2 h.

Ejemplo experimental 1

25

La cápsula de olaparib del Ejemplo comparativo 1 (cápsula de referencia) y el comprimido de liberación controlada con bomba osmótica de doble capa del Ejemplo 1 (comprimido de ensayo) se administraron por separado para alimentar perros beagle (n = 3) con 50 ml de agua. Se extrajo 1 ml de sangre venosa de las extremidades antes de la administración (0 h) y 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 4,0, 6,0, 8,0, 10, 12 y 24 h después de la administración de la preparación de la cápsula. Se extrajo 1 ml de sangre venosa de las extremidades antes de la administración (0 h) y 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 10, 12 y 24 h después de la administración de los comprimidos de liberación controlada con bomba osmótica de doble capa. Las muestras de sangre se centrifugaron durante 10 min a 4 °C a 4000 rpm, y, a continuación, el plasma superior se tomó para la detección de la concentración plasmática en LC-MS. Los resultados se mostraron en la figura 13.

30

35

Comparado con $T_{1/2}$ (2,6 horas), $C_{m\acute{a}x}$ (1590,1 ng/ml) y ABC_{0h} (7155,7 h*ng/ml) de la preparación de la cápsula, los comprimidos de liberación controlada con bomba osmótica de doble capa tienen un $T_{1/2}$ extendido de 6,1 h con una prolongación de aproximadamente 135 %; una $C_{m\acute{a}x}$ disminuida de 922,9 ng/ml con una disminución de aproximadamente el 42 %; y una ABC_{0h} de 7881,3 h*ng/ml con un cambio del <10 %.

Ejemplo experimental 2

40

Se administraron 100 mg equivalentes de la cápsula de olaparib del Ejemplo comparativo 1 (cápsula de referencia) y los comprimidos de doble capa del tipo matriz de liberación inmediata y prolongada del Ejemplo 4 (comprimido de doble liberación inmediata y prolongada) respectivamente para alimentar perros beagle (n = 3) con 25 ml de agua. La sangre se extrajo a la hora programada después de la administración y las muestras de sangre se centrifugaron a 4 °C a 4000 rpm durante 10 min, a continuación, se tomó el plasma superior para la detección de la concentración plasmática en LC-MS. Los resultados se mostraron en la figura 14.

45

50

Comparado con la $C_{m\acute{a}x}$ (4374,9 ng/ml), $T_{1/2}$ (3,84 h) y ABC_{0h} (22570 h*ng/ml) de la preparación de la cápsula, los comprimidos de doble capa de tipo matriz de doble liberación inmediata y prolongada tienen una $C_{m\acute{a}x}$ reducida de 2397,2 ng/ml con una disminución de aproximadamente el 45 %; una $T_{1/2}$ extendida de 9,92 h con un incremento del 158 %; y una ABC_{0h} de 29110 h*ng/ml con un cambio del <30 %. De la curva de concentración plasmática-tiempo de la figura 14, puede observarse que, en comparación con la cápsula de liberación inmediata, los comprimidos de doble capa de tipo matriz de doble liberación inmediata y prolongada pueden mantener una concentración plasmática estable a un nivel alto durante mucho tiempo, lo que es beneficioso para realizar el efecto de inhibición enzimática y el efecto antitumoral, a la vez que proporciona un espacio de dosis mayor para aumentar la dosis del fármaco y obtener un rendimiento óptimo del fármaco.

55

Ejemplo experimental 3

60

La cápsula de olaparib del Ejemplo comparativo 1 (cápsula de referencia) y el comprimido con bomba osmótica de doble capa de doble liberación inmediata y prolongada del Ejemplo 2 (preparación de doble liberación inmediata y prolongada) se administraron por separado para alimentar perros beagle (n = 3) con 25 ml de agua respectivamente. La sangre se extrajo a la hora programada después de la administración y las muestras de sangre se centrifugaron a 4 °C a 4000 rpm durante 10 min, a continuación, se tomó el plasma superior para la detección de la concentración plasmática en LC-MS. Los resultados se mostraron en la figura 15. Se extrajo PBMC de muestras de sangre completa tomadas a las 0 h, 0,5 h, 6 h, 10 h, 15 h y 24 h, y la inhibición de la enzima PARP fue detectada por el Kit de ensayo

65

farmacodinámico II Trevigen HT PARP *in vivo*. Los resultados se muestran en la figura 16.

5 Comparado con la C_{max} (4576,3 ng/ml), $T_{1/2}$ (3,42 h) y ABC_{0h} (25163 h*ng/ml) de la preparación de la cápsula, los comprimidos con bomba osmótica de doble capa de doble liberación inmediata y prolongada tienen una C_{max} reducida
10 de 2154,2 ng/ml con una disminución de aproximadamente el 53 %; una $T_{1/2}$ extendida de 12,96 h con un incremento del 279 %; y una ABC_{0h} de 32259 h*ng/ml. La inhibición enzimática de las cápsulas de liberación inmediata fue inferior al 50 % a las 10 h, mientras que la inhibición enzimática de los comprimidos con bomba osmótica de doble capa de doble liberación inmediata y prolongada fue superior al 90 % a las 10 h, y el tiempo del nivel de inhibición enzimática superior a IC_{90} fue de hasta 10 h. A partir de la curva de concentración plasmática-tiempo de las figuras 15 y 16,
15 todavía se puede ver que, en comparación con la cápsula de liberación inmediata, los comprimidos con bomba osmótica de doble capa de doble liberación inmediata y prolongada pueden mantener una concentración plasmática estable a un nivel alto durante mucho tiempo, lo que es beneficioso para realizar el efecto de inhibición enzimática y el efecto antitumoral, a la vez que proporciona un espacio de dosis mayor para aumentar la dosis del fármaco y obtener un rendimiento óptimo del fármaco.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de olaparib oral de liberación prolongada y controlada, que comprende un olaparib en una forma de disolución mejorada; y un polímero de matriz de ajuste de la velocidad de liberación, en donde la composición farmacéutica de olaparib oral de liberación prolongada y controlada tiene un valor valle de concentración plasmática en estado estacionario $C_{\min, ss}$ de 0,2 a 4 $\mu\text{g/ml}$; y un valor pico de concentración plasmática en estado estacionario $C_{\max, ss}$ de 0,8 a 15 $\mu\text{g/ml}$, en donde el olaparib en una forma de disolución mejorada se selecciona del grupo que consiste en una sal de olaparib, una mezcla de molienda conjunta de olaparib, un nanocrystal de olaparib y una dispersión sólida de olaparib; y el polímero de matriz de ajuste de la velocidad de liberación se selecciona del grupo que consiste en un derivado de celulosa, un almidón o un derivado del mismo, un alginato, un derivado del ácido acrílico o metacrílico, un óxido de polietileno, una goma y un polímero basado en carbohidratos, preferentemente, uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol, hipromelosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa, alginato de sodio, povidona, copovidona, resina acrílica, carbómero, preferentemente uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en hidroxipropilcelulosa, alginato de sodio, hipromelosa y carbómero; preferentemente, la sal de olaparib se selecciona del grupo que consiste en clorhidrato, besilato, sulfato, maleato y alcanforato; preferentemente, la mezcla de molienda conjunta de olaparib consiste en el principio farmacéuticamente activo olaparib, un polímero de matriz para la solubilización y otros aditivos, y se prepara moliendo conjuntamente los componentes; en la mezcla de molienda conjunta, basado en el peso total de la mezcla de molienda conjunta, el olaparib es del 5 al 60 % en peso, preferentemente del 20 al 40 % en peso, y el polímero de matriz para la solubilización es del 40 al 95 % en peso, preferentemente del 40 al 80 % en peso, los otros aditivos son del 0 al 15 % en peso, preferentemente del 0,2 al 10 % en peso; preferentemente, el nanocrystal de olaparib consiste en el principio farmacéuticamente activo olaparib, un polímero de matriz para la solubilización y/u otros aditivos, y se obtiene preparando los componentes en partículas nanométricas por precipitación conjunta u homogeneización a alta presión; en el nanocrystal de olaparib, basado en el peso total del nanocrystal de olaparib, el olaparib es del 10 al 99 % en peso, preferentemente del 20 al 50 % en peso; el polímero de matriz para la solubilización es del 1 al 75 % en peso, preferentemente del 1 al 65% en peso, y los otros aditivos son del 0 al 10 % en peso, preferentemente del 0 al 5 % en peso; preferentemente, el nanocrystal tiene un tamaño de partícula de 50 a 1000 nm; preferentemente, la dispersión sólida consiste en el principio farmacéuticamente activo olaparib, un polímero de matriz para la solubilización y otros aditivos, y se prepara mediante la evaporación de disolvente o extrusión de masa fundida, en la dispersión sólida, basado en el peso total de la dispersión sólida, olaparib es del 5 al 50 % en peso, preferentemente del 10 al 40 % en peso, más preferentemente del 20 al 40 % en peso, el polímero de matriz para la solubilización es del 45 al 95 % en peso, preferentemente del 50 a 80 % en peso, y los otros aditivos son del 0 al 12 % en peso, preferentemente del 0 al 10 % en peso; preferentemente, el polímero de matriz para la solubilización es uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en povidona, copovidona, polioxietileno, Soluplus®, ftalato de hipromelosa, acetato de succinato de hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol, poloxámero, ácido polimetacrílico, acrilato de polietilo, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina, hipromelosa, polimetacrilato, hidroxipropilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa y otros polímeros farmacéuticamente aceptables para la solubilización; preferentemente, los otros aditivos son uno o una combinación de dos o más seleccionados del grupo que consiste en tensioactivos farmacéuticamente aceptables, un lubricante, una sílice coloidal, un plastificante, en donde el tensioactivo es preferentemente estearato de polietilenglicol o lauril sulfato de sodio.
2. Una composición farmacéutica de olaparib oral de liberación prolongada y controlada de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica de olaparib oral de liberación prolongada y controlada tiene un valor valle de concentración plasmática en estado estacionario $C_{\min, ss}$ de 0,5 a 3 $\mu\text{g/ml}$; y un valor pico de concentración plasmática en estado estacionario $C_{\max, ss}$ de 1 a 12 $\mu\text{g/ml}$, y la relación pico a valle de la concentración plasmática estable es preferentemente inferior a 6, más preferentemente inferior a 4.
3. Una composición farmacéutica de olaparib oral de liberación prolongada y controlada de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la composición farmacéutica de olaparib tiene un comportamiento de liberación controlada, y el comportamiento de liberación y la cantidad de liberación de la misma en un período de tiempo predeterminado son controlables en un medio de liberación que cumple las condiciones de sumidero, cuando el comportamiento de liberación se mide en una solución tampón con un pH de 1,2 a 7,8 a 37 °C utilizando el aparato II del método de ensayo de disolución de la Farmacopea China, la cantidad de liberación en 1 h es inferior al 50 %, preferentemente inferior al 40 %, más preferentemente del 10 al 30 % de la cantidad total de olaparib; y la cantidad de liberación en 16 h es superior al 80 % del total, preferentemente > 90 % de la cantidad total de olaparib.
4. La composición farmacéutica de olaparib oral de liberación prolongada y controlada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición comprende de 50 a 900 partes en peso, preferentemente de 80 a 700 partes en peso, más preferentemente de 120 a 600 partes en peso, de un olaparib en una forma de disolución mejorada; y de 0,1 a 300 partes en peso, preferentemente de 20 a 250 partes en peso, más preferentemente de 50 a

180 partes en peso, del polímero de matriz de ajuste de la velocidad de liberación; preferentemente, la composición farmacéutica de olaparib oral de liberación prolongada y controlada comprende además de 1 a 400 partes en peso, preferentemente de 2 a 300 partes en peso, más preferentemente de 5 a 250 partes en peso de otros aditivos;

5 preferentemente, la composición farmacéutica de olaparib oral de liberación prolongada y controlada comprende: de 50 a 600 partes en peso de una sal de olaparib y de 10 a 250 partes en peso de un polímero de matriz de ajuste de la velocidad de liberación, comprendiendo preferentemente además de 1 a 300 partes en peso de otros aditivos; o de 50 a 700 partes en peso de una mezcla de molienda conjunta de olaparib y de 10 a 200 partes en peso de un polímero de matriz de ajuste de la velocidad de liberación, comprendiendo preferentemente además de 1 a 150 partes

10 en peso de otros aditivos; o de 50 a 800 partes en peso de un nanocrystal de olaparib y de 0,1 a 250 partes en peso de un polímero de matriz de ajuste de la velocidad de liberación, comprendiendo preferentemente además de 1 a 200 partes en peso de otros aditivos r; o

15 de 50 a 900 partes en peso de una dispersión sólida de olaparib y de 20 a 300 partes en peso de un polímero de matriz de ajuste de la velocidad de liberación, comprendiendo preferentemente además de 1 a 200 partes en peso de otros aditivos,

20 en donde, los otros aditivos son excipientes farmacéuticos, seleccionados preferentemente del grupo que consiste en recubrimientos de liberación inmediata, materiales de recubrimiento de liberación controlada semipermeables, materiales de recubrimiento de sellado, agentes solubilizantes, disgregantes, polvos de recubrimiento, plastificantes, porógenos, materiales expansivos, cargas, reguladores de la presión osmótica, lubricantes, adhesivos, tintes, antiadherentes, opacificantes, diluyentes y/u otros aditivos farmacéuticamente aceptables.

5. La composición farmacéutica de olaparib oral de liberación prolongada y controlada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es una preparación de liberación prolongada y controlada que contiene una única fase de liberación prolongada o una preparación de doble liberación inmediata y prolongada que contiene tanto la fase de liberación inmediata como la fase de liberación prolongada, en donde,

25 preferentemente, la fase de liberación prolongada se selecciona del grupo que consiste en un comprimido de liberación controlada, un gránulo de liberación controlada, una composición de liberación controlada en un comprimido, una composición de liberación controlada en un núcleo de comprimido o de gránulo, una composición de capa de liberación controlada incorporada en un comprimido de doble capa y cualquier combinación de las mismas;

30 preferentemente, la fase de liberación inmediata se selecciona del grupo que consiste en un comprimido de liberación inmediata, un gránulo de liberación inmediata, una composición de liberación inmediata en un comprimido, una capa de recubrimiento de liberación inmediata que envuelve un núcleo de comprimido o de gránulo de liberación controlada, y una composición de capa de liberación inmediata en un comprimido de liberación controlada de doble capa y cualquier combinación de los mismos.

6. Una composición farmacéutica de olaparib oral de liberación prolongada y controlada de acuerdo con la reivindicación 5, en donde en la preparación de doble liberación inmediata y prolongada, el principio farmacéuticamente activo en la fase de liberación inmediata representa del 10 al 50 % en peso, preferentemente del 20 al 40 % en peso de la cantidad total del principio farmacéuticamente activo; el principio farmacéuticamente activo en la fase de liberación prolongada representa del 50 al 90 % en peso, preferentemente del 60 al 80 % en peso de la cantidad total del principio farmacéuticamente activo.

7. Una composición farmacéutica de olaparib oral de liberación prolongada y controlada de acuerdo con la reivindicación 5, que es un comprimido o una cápsula, y preferentemente se selecciona del grupo que consiste en un comprimido de liberación controlada con bomba osmótica, un comprimido de doble liberación inmediata y prolongada con bomba osmótica, un comprimido de liberación prolongada de tipo matriz, un comprimido de doble capa de doble liberación inmediata y prolongada de tipo matriz, un comprimido recubierto de doble liberación inmediata y prolongada de tipo matriz, un comprimido de liberación prolongada basado en gránulos de liberación prolongada, un comprimido de liberación inmediata y prolongada basado en gránulos de liberación prolongada y gránulos de liberación inmediata, una cápsula que contiene gránulos de liberación prolongada de tipo matriz, una cápsula que contiene gránulos recubiertos de liberación prolongada, una cápsula que contiene gránulos de liberación prolongada con un recubrimiento de liberación inmediata, una cápsula de doble liberación inmediata y prolongada que contiene gránulos de liberación inmediata y gránulos de liberación prolongada de tipo matriz, una cápsula de liberación inmediata y prolongada que contiene gránulos de liberación inmediata y gránulos recubiertos de liberación prolongada, una cápsula que contiene microcomprimidos de liberación prolongada de tipo matriz, una cápsula que contiene microcomprimidos de liberación prolongada de tipo matriz con recubrimiento de liberación inmediata, y una cápsula que contiene microcomprimidos de liberación inmediata y microcomprimidos de liberación prolongada de tipo matriz.

8. La composición farmacéutica de olaparib oral de liberación prolongada y controlada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en la prevención o el tratamiento de un tumor, preferentemente, el tumor se selecciona del grupo que consiste en tumores con defectos en la función de reparación del ADN, preferentemente, el tumor se selecciona del grupo que consiste en una combinación de dos o más cánceres relacionados con la mutación del gen BRCA, preferentemente cáncer de ovario, cáncer de estómago y cáncer de mama, y un tumor asociado con la mutación de los genes BRCA1 y BRCA2.

- 5 9. La composición farmacéutica de olaparib oral de liberación prolongada y controlada para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la dosis total esperada de la composición farmacéutica oral de olaparib de liberación prolongada y controlada que necesita administrarse diariamente, es de 100 a 1400 mg calculado por olaparib, y la cantidad del principio farmacéuticamente activo olaparib contenida en un solo comprimido o cápsula terminado es de 20 a 400 mg, preferentemente de 50 a 300 mg.

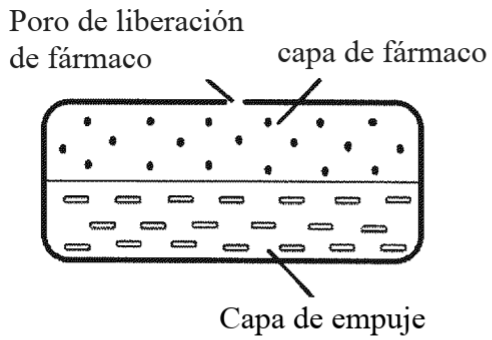


Fig. 1

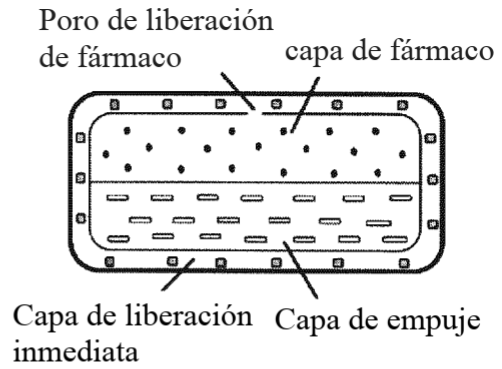


Fig. 2

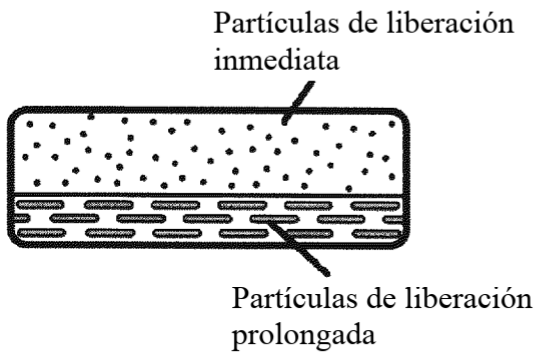


Fig. 3

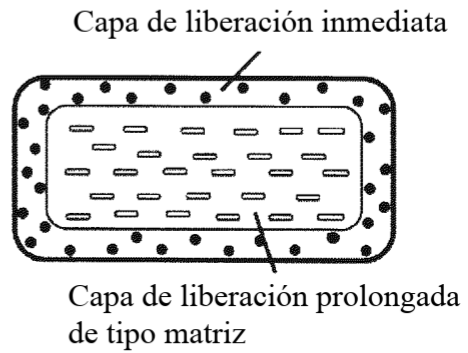


Fig. 4

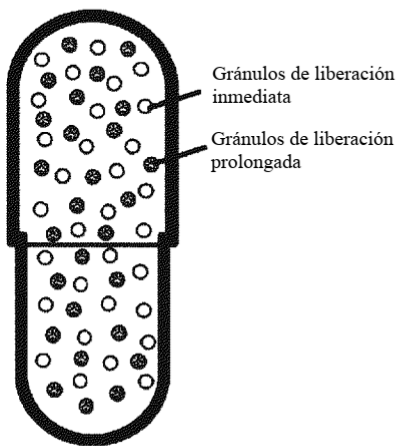


Fig. 5

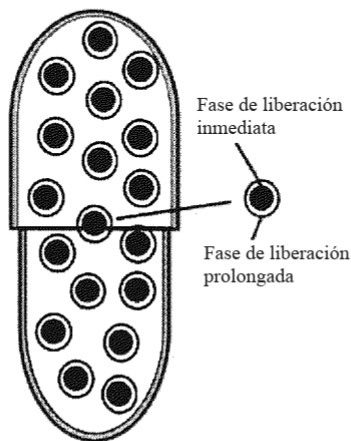


Fig. 6

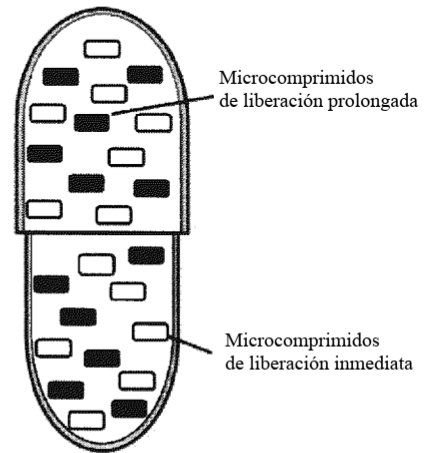


Fig. 7

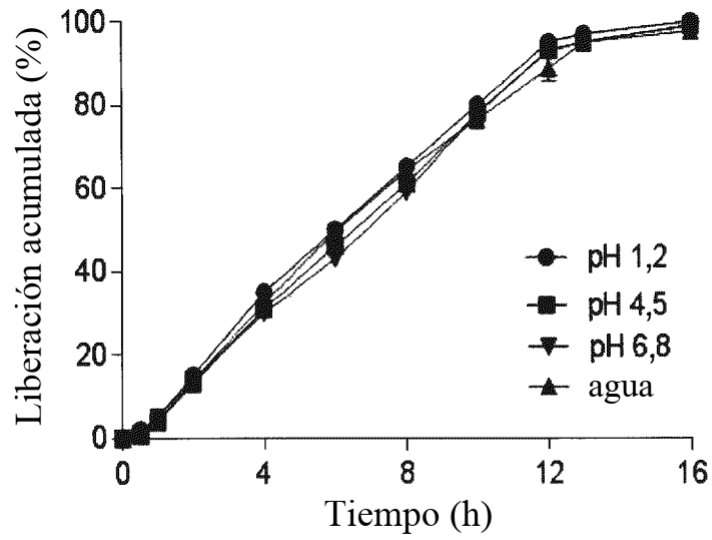


Fig. 8

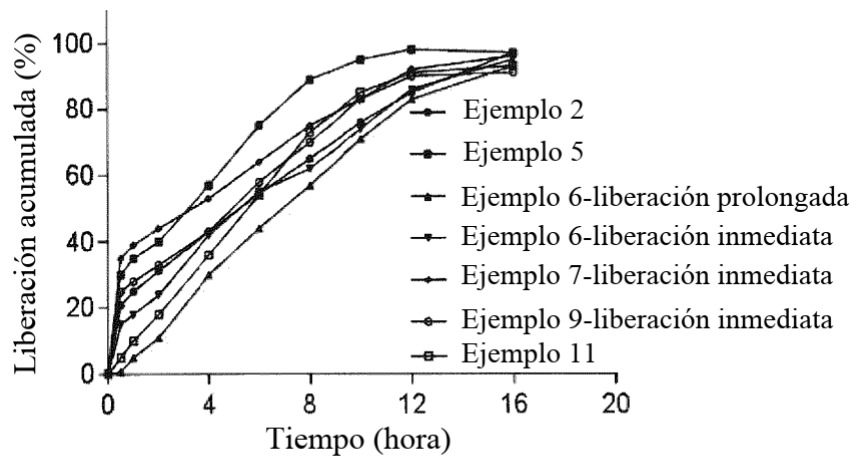


Fig. 9

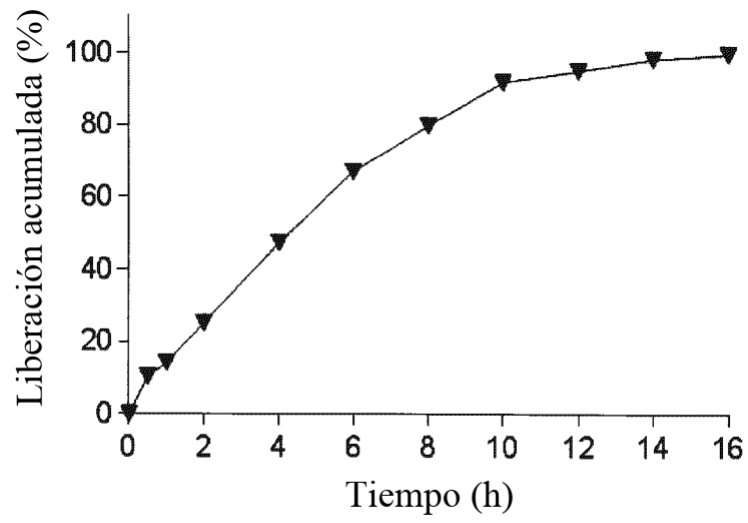


Fig. 10

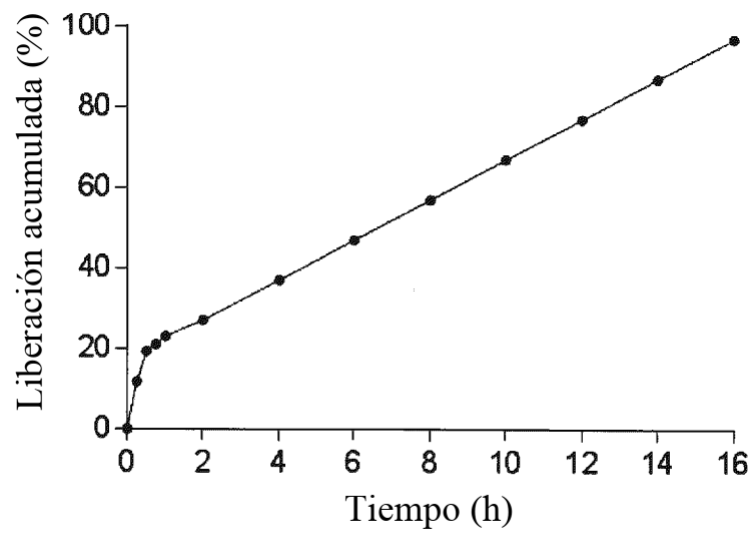


Fig. 11

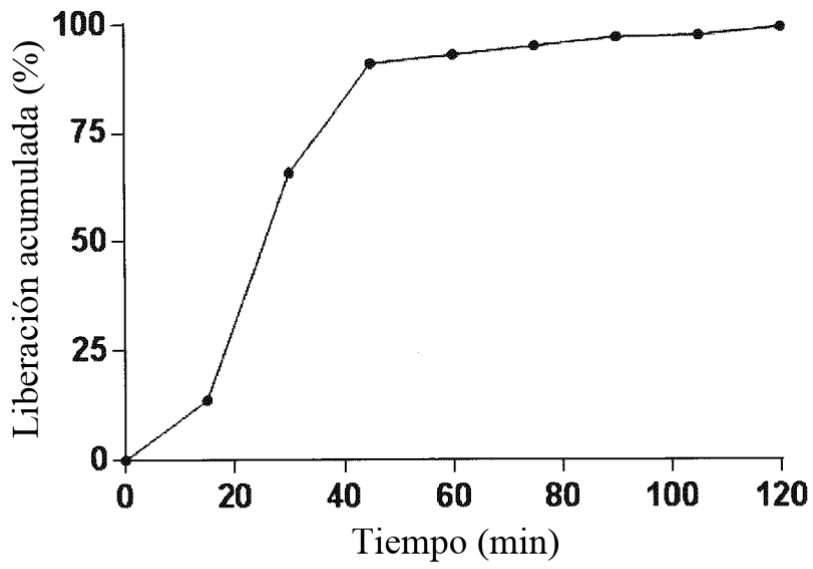


Fig. 12

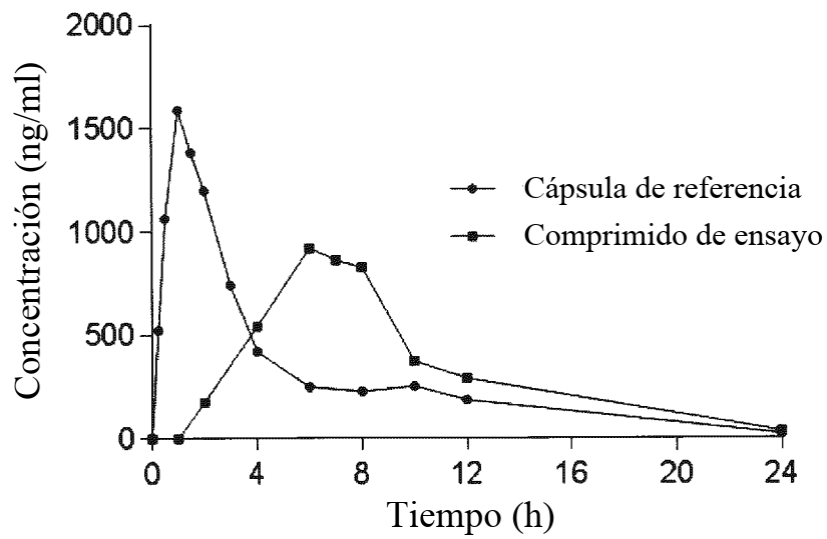


Fig. 13

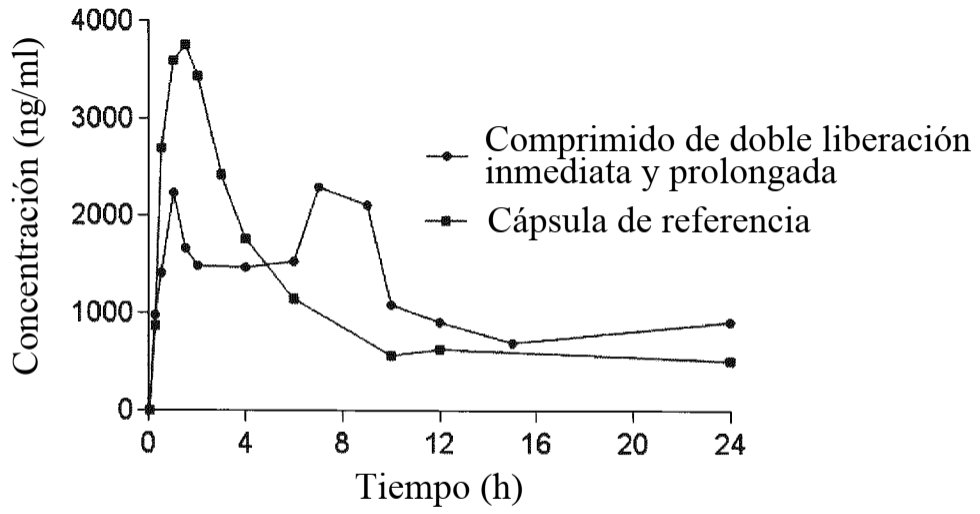


Fig. 14

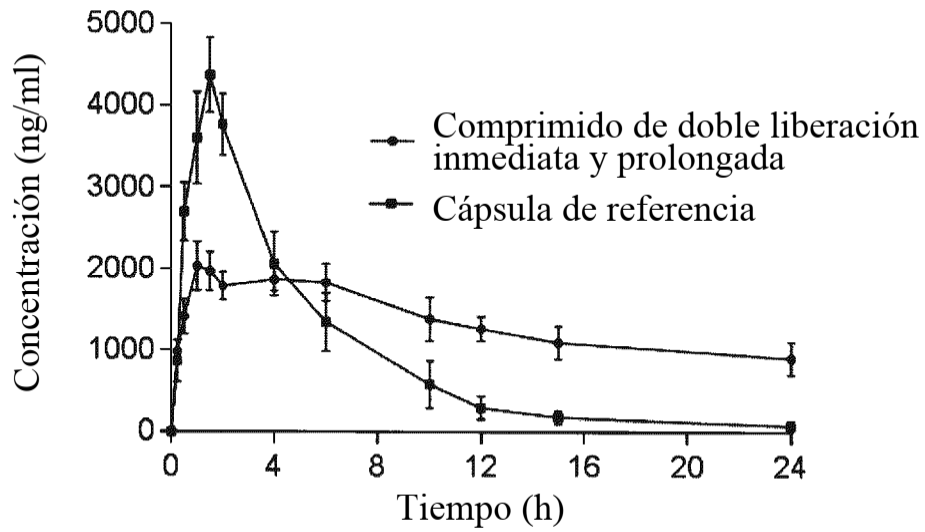


Fig. 15

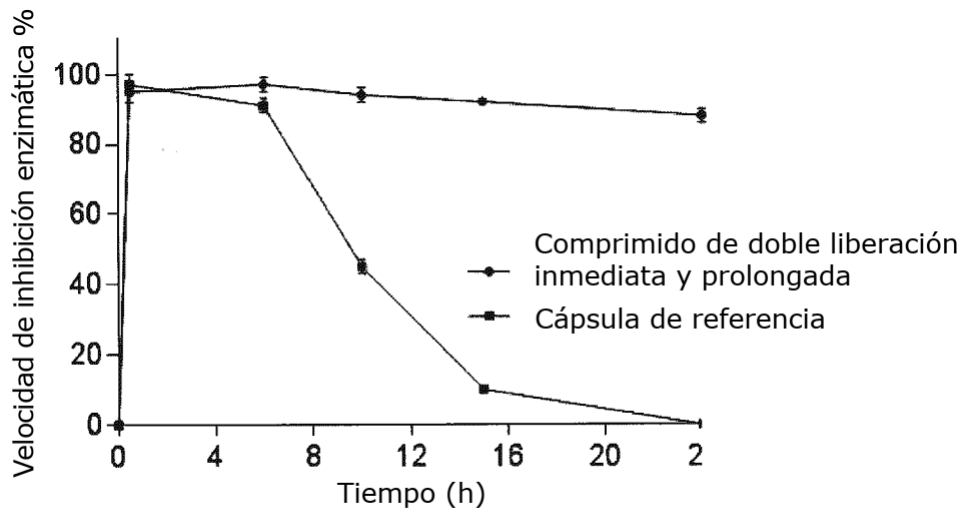


Fig. 16