

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 993 599**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 31/196 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2018** **E 23150204 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2024** **EP 4193988**

54 Título: (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal sódica para uso en un método de tratamiento de un cáncer de tumor sólido

30 Prioridad:

13.04.2017 US 201762485355 P
28.08.2017 US 201715688320
28.08.2017 WO PCT/US2017/048890

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.01.2025

73 Titular/es:

ONCONOVA THERAPEUTICS, INC. (100.00%)
12 Penns Trail
Newtown, PA 18940, US

72 Inventor/es:

MANIAR, MANOJ

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 993 599 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

(E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal sódica para uso en un método de tratamiento de un cáncer de tumor sólido

Campo de la invención

- 5 La invención se relaciona con composiciones farmacéuticas de Rigosertib y su uso para el tratamiento del cáncer y trastornos proliferativos. Específicamente, las composiciones de la invención son formulaciones de Rigosertib que tienen buena estabilidad y biodisponibilidad.

Antecedentes de la invención

- 10 (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona y sus sales farmacéuticamente aceptables, son un agente antiproliferativo que se dirige a los receptores de tirosina quinasas y que detiene la cascada de quinasas Ras/Raf/MEK/ERK. La sal sódica se conoce como Rigosertib y ON 01910.Na y se describe en los documentos US 8,063,109 B2, US 8,476,320 B2, y US 7,598,232 B2.

- 15 Rigosertib es un candidato a fármaco y ha sido formulado con polímeros solubles en agua tales como PEG 400 y tampones acuosos, como se describe en el documento US 8,476,320 B2. Sin embargo, estas formulaciones conducen a niveles inaceptables de impurezas. En particular, los viales que contienen Rigosertib y PEG 400 muestran niveles inaceptables de impurezas en cuestión de meses cuando se almacenan a temperatura ambiente y, por lo tanto, dichos viales deben almacenarse en refrigeración, lo que no es conveniente y aumenta los gastos. Además, Rigosertib en 100 % de PEG 400, NF, cuando se administra a través de bolsas de infusión, puede degradarse en el transcurso de largos períodos de infusión, lo que reduce la capacidad de administrar el fármaco con precisión. Además, los viales que contienen Rigosertib, PEG 400 y tampón de fosfato a un pH alto pueden formar cristales. Por lo tanto, existe la necesidad de composiciones farmacéuticas con mayor estabilidad para la administración oral y parenteral. También existe la necesidad de composiciones farmacéuticas con biodisponibilidad oral mejorada.

- 20 Cuando se administra por vía oral, un evento adverso común es la toxicidad urotelial. Bowles, et al., Clin. Cáncer Res. 15 de marzo de 2014; 20(6): 1656-1665. Por lo tanto, también existe la necesidad de un método para administrar Rigosertib de una manera que reduzca la toxicidad urotelial. El documento US 2015/313859 A1 divulga un programa de dosificación (Dosificación diaria de rigosertib de 560 mg por la mañana y 280 mg por la tarde) para minimizar los síntomas nocturnos de urgencia urinaria, así como una reducción o interrupción de la dosis para controlar la toxicidad urinaria de grado 2+.

- 30 La presente invención se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de que las soluciones de Rigosertib en soluciones de polietilenglicol que tienen un pH sin diluir de aproximadamente 11.0 a aproximadamente 14.0 tienen una estabilidad y niveles de impurezas sorprendentemente mejorados. También se encontró que estas composiciones farmacéuticas tienen características de biodisponibilidad oral sorprendentemente buenas.

Sumario de la invención

- 35 La presente invención se define en el conjunto de reivindicaciones. Las dosificaciones y la administración parenterales se describen solo con fines ilustrativos. Los métodos de tratamiento deben leerse como E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona y sales farmacéuticamente aceptables de la misma para uso en un método de tratamiento de afecciones mediadas por la proliferación celular anormal, en donde dicha afección es un cáncer de tumor sólido.

40

Se proporciona una composición farmacéutica que comprende

- 45 a) (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona y sales farmacéuticamente aceptables de la misma;
b) polietilenglicol básico previamente tratado de bajo peso molecular;
c) pH sin diluir de aproximadamente 11.0 a aproximadamente 14.0; y
d) menos del 5 % de agua o solución acuosa.

Además, se proporciona una composición farmacéutica que comprende

- 50 a) sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona;
b) PEG 400 básico previamente tratado;
c) pH sin diluir de aproximadamente 11.0 a aproximadamente 14.0; y
d) menos de o igual al 2 % de agua o solución acuosa.

Se proporciona una composición farmacéutica que comprende

- 5 a) (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona y sus sales farmacéuticamente aceptables,
b) polietilenglicol básico previamente tratado de bajo peso molecular;
c) pH sin diluir de aproximadamente 11.0 a aproximadamente 14.0; y
d) menos del 5 % de agua o solución acuosa

para uso en un método para tratar el cáncer y trastornos proliferativos.

Además, se proporciona una composición farmacéutica que comprende

- 10 a) sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona,
b) PEG 400 básico previamente tratado;
c) pH sin diluir de aproximadamente 11.0 a aproximadamente 14.0; y
d) menos de o igual al 2 % de agua o solución acuosa

para uso en un método de tratamiento del cáncer y trastornos proliferativos.

Además, se proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del cáncer y trastornos proliferativos mediante la administración de la composición farmacéutica que comprende

- 15 a) (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona y sus sales farmacéuticamente aceptables,
b) polietilenglicol de bajo peso molecular pretratado básico;
c) pH sin diluir de aproximadamente 11,0 a aproximadamente 14,0; y
d) menos del 5 % de agua o solución acuosa.

- 20 Además, se proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del cáncer y trastornos proliferativos mediante la administración de la composición farmacéutica que comprende

- a) sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona,
b) PEG 400 pretratado básico;
c) pH sin diluir de aproximadamente 11.0 a aproximadamente 14.0; y

- 25 d) menos de o igual al 2 % de agua o solución acuosa.

- 30 En un aspecto de la invención, se proporciona un régimen de dosificación oral para el tratamiento del cáncer y los trastornos proliferativos con sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona que reduce la urotoxicidad que comprende administrar (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona y sus sales farmacéuticamente aceptables en una primera dosis de aproximadamente 840 mg administrada aproximadamente 1-2 horas antes del desayuno, seguida de una segunda dosis de aproximadamente 280 mg administrados aproximadamente 2 horas después del almuerzo o aproximadamente 6 a aproximadamente 8 horas después de la primera dosis. En otro aspecto más de la invención, se proporciona un régimen de dosificación oral para el tratamiento del cáncer y los trastornos proliferativos que reduce la urotoxicidad que comprende administrar (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, y sus sales farmacéuticamente aceptables en una primera dosis de aproximadamente 560 mg administrada aproximadamente 1-2 horas antes del desayuno, seguida de una segunda dosis de aproximadamente 280 mg a 560 mg administrada aproximadamente 2 horas después del almuerzo o aproximadamente 6 a aproximadamente 8 horas después de la primera dosis.

- 40 En aún otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de la sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona para la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer y los trastornos proliferativos, en donde el medicamento se prepara para administrarse de acuerdo con el régimen de dosificación oral que comprende una primera dosis de aproximadamente 840 mg administrada 1-2 horas antes del desayuno, seguida de una segunda dosis de aproximadamente 280 mg administrada aproximadamente 2 horas después del almuerzo o aproximadamente 6 a aproximadamente 8 horas después de la primera dosis; o una primera dosis de aproximadamente 560 mg administrada 1-2 horas antes del desayuno, seguida de una segunda dosis de aproximadamente 280 mg a 560 mg administrada aproximadamente 2 horas después del almuerzo o aproximadamente 6 a aproximadamente 8 horas después de la primera dosis.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el porcentaje de impurezas totales entre las formulaciones almacenadas a 25 °C/60 % de HR de 0 a 18 meses.

La Figura 2 muestra la concentración de ON 01910 a lo largo del tiempo en plasma de perro después de la dosificación con tres cápsulas orales diferentes de ON 01910.Na.

5 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona nuevas composiciones farmacéuticas que comprenden (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal de sodio para uso en un método de tratamiento de afecciones mediadas por una proliferación celular anormal, en donde una primera dosis de 840 mg se administra por vía oral aproximadamente 1-2 horas antes del desayuno y una segunda dosis de 280 mg se administra por vía oral aproximadamente 2 horas después del almuerzo, o una primera dosis de 560 mg se administra aproximadamente 1-2 horas antes del desayuno y una segunda dosis de 280 - 560 mg se administra aproximadamente 2 horas después, en donde dicha afección es un cáncer de tumor sólido. Las composiciones farmacéuticas están en forma de soluciones orales, especialmente cápsulas orales llenas de líquido y soluciones inyectables concentradas. Las composiciones farmacéuticas comprenden polietilenglicol básico de bajo peso molecular, tienen un pH sin diluir de aproximadamente 11.0 a aproximadamente 14.0; y menos del 5 % de agua o solución acuosa.

Las nuevas composiciones farmacéuticas o uso de acuerdo con la invención tienen una estabilidad inesperadamente superior y unas impurezas significativamente reducidas durante el almacenamiento en comparación con las formulaciones anteriores, como se muestra en el Ejemplo 2. Las composiciones farmacéuticas o uso de acuerdo con de la invención también tienen una biodisponibilidad oral muy buena en comparación con las formulaciones anteriores, como se muestra en los Ejemplos 3 - 5.

En una realización, la sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona se usa como sustancia farmacológica en la composición.

Los polietilenglicoles líquidos de bajo peso molecular, por ejemplo, PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600 y PEG 800, son polímeros preferidos solubles en agua que se pueden usar de forma independiente o en combinación entre sí, por ejemplo, en formulaciones usadas de acuerdo con la presente invención. Particularmente preferidos son PEG 200, PEG 300, PEG 400 y PEG 600. Lutrol® E 300, Lutrol® E 400 y Lutrol® E600, por ejemplo, están disponibles comercialmente a través de BASF Corporation, Mount Olive, NJ. PEG 400 (Polietilenglicol 400, Macrogol 400, PEG 400 y Lutrol® E 400) es el más preferido.

El polietilenglicol básico de bajo peso molecular se compone de polietilenglicol de bajo peso molecular que ha sido tratado con un agente alcalinizante para elevar el pH hasta aproximadamente 10 a aproximadamente 14, cuando se mide usando el método de sonda directa. El polietilenglicol básico de bajo peso molecular tratado con un agente alcalinizante tiene un pH de aproximadamente 11 a aproximadamente 13 medido utilizando el método de sonda directa sin diluir. La composición farmacéutica también comprende uno o más agentes alcalinizantes, que se pueden agregar después de añadir la (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona y sus sales farmacéuticamente aceptables al polietilenglicol básico de bajo peso molecular.

El polietilenglicol se trata previamente con al menos una base seleccionada del grupo que consiste en hidróxido de bario, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metasilicato de sodio, hidróxido de calcio, fosfato trisódico, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de amonio, dietilamina, trietilamina, trometamina, picolina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y aminoácidos que incluyen arginina, lisina y glicina, y sus sales. Alternativamente, el polietilenglicol se tratada previamente con al menos una base del grupo que comprende KOH y NaOH, particularmente NaOH 4 N a 10 N, y más particularmente 4 N.

El PEG previamente tratado tiene un pH diluido por ejemplo de aproximadamente 9.0 a aproximadamente 11.0, o de aproximadamente 10.0 a aproximadamente 11.0.

La composición farmacéutica tiene por ejemplo un pH de aproximadamente 12.0 a aproximadamente 13.5 medido utilizando el método de sonda directa o sin diluir. La composición farmacéutica tiene por ejemplo un pH sin diluir de 12.6 a 13.0. La composición farmacéutica tiene por ejemplo un pH sin diluir de 12.8 ± 0.2 .

La composición farmacéutica comprende por ejemplo menos o igual al 2.0 % de agua o solución acuosa, o menos o igual al 1.0 % de agua o solución acuosa. La composición está sustancialmente libre de tampón añadido.

La composición farmacéutica es por ejemplo adecuada para administración parenteral y es de aproximadamente 6 % en peso a aproximadamente 8.5 % en peso de sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona. La composición farmacéutica es por ejemplo adecuada para la administración parenteral y contiene del 6.7 al 8.3 % en peso de sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona. La composición farmacéutica es por ejemplo adecuada para administración parenteral y es de aproximadamente 6 a aproximadamente 7 % en peso de sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona. La composición comprende por ejemplo de

aproximadamente 87 a aproximadamente 94 % en peso de PEG 400. Alternativamente, la composición comprende de aproximadamente 92 a aproximadamente 94 % en peso de PEG 400. La composición comprende aproximadamente 6.7 % en peso de sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona y aproximadamente 92 % en peso de PEG 400.

- 5 Cuando se describe el % en peso de la sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, se trata del fármaco puro, sin incluir por ejemplo, agua o impurezas.

- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es adecuada para administración oral y es de aproximadamente 3 % en peso a aproximadamente 29 % en peso de sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es adecuada para administración oral y tiene de 3.8 a 28.5 % en peso de sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona. En algunas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente 64 a aproximadamente 71 % en peso de PEG 400. En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 28.5 % en peso de sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona y aproximadamente 68.7 % en peso de PEG 400. En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 28.5 % en peso de sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, aproximadamente 68.7 % en peso de PEG 400 y aproximadamente 2.6 % agua. En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 28.5 % en peso de sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, aproximadamente 70.5 % en peso de PEG 400 y menos de aproximadamente 1.0 % de agua.

- 20 La composición farmacéutica es adecuada para administración oral y tiene por ejemplo de aproximadamente 35 mg/mL a aproximadamente 300 mg/mL (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona sal sódica. En un aspecto, la composición farmacéutica es adecuada para administración oral y tiene aproximadamente 280 mg/mL de sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona.

- 25 La composición farmacéutica es por ejemplo adecuada para administración parenteral y es de aproximadamente 6 a aproximadamente 8.5 por ciento en peso de sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona. La sustancia farmacológica es por ejemplo de aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 280 mg/mL, o la sustancia farmacológica es por ejemplo de aproximadamente 75 mg/mL.

- 30 La composición farmacéutica comprende por ejemplo aproximadamente 92 % en peso de PEG 400 y aproximadamente 6.7 % en peso de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal sódica.

- En un aspecto, la composición farmacéutica es adecuada para la administración oral y es de aproximadamente 35 mg/mL a aproximadamente 300 mg/mL de sustancia farmacológica. En otro aspecto, la sustancia farmacológica es de aproximadamente 280 mg/mL.

La composición farmacéutica comprende por ejemplo,

- a) (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal sódica;
b) PEG 400 básico previamente tratado;
c) pH sin diluir de aproximadamente 12.6 a aproximadamente 13.0; y
40 d) menor o igual al 2 % de agua o solución acuosa.

Se proporciona por ejemplo una forma de dosificación oral que comprende

- a) de aproximadamente 35 a aproximadamente 400 mg de sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona,
b) polietilenglicol básico previamente tratado de bajo peso molecular;
45 c) pH sin diluir de aproximadamente 11.0 a aproximadamente 14.0; y
d) menos del 5 % de agua o solución acuosa.

- La forma de dosificación oral es por ejemplo seleccionada de una cápsula de gel, una cápsula sin gelatina y una cápsula entérica. En una forma de dosificación oral de este tipo, la concentración del fármaco es de aproximadamente 35 a aproximadamente 300 mg/mL, o aproximadamente de 35 a 280 mg/mL. La dosis del fármaco es de aproximadamente 70 a 80 mg o de aproximadamente 270 a aproximadamente 290 mg en la forma de dosificación oral.

En una realización, la enfermedad tratada es un cáncer hematológico o un trastorno proliferativo. En una realización, la enfermedad se selecciona de AML y MDS.

Términos

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la técnica a la que pertenece la o las invenciones.

Los términos utilizados en la memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

5 Como se usa en este documento, el término "agente alcalinizante" se refiere a bases tales como hidróxido de bario, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, metasilicato de sodio, hidróxido de calcio, fosfato trisódico, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de amonio, dietilamina, trietilamina, trometamina, picolina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y aminoácidos que incluyen arginina, lisina y glicina, y sus sales. Los agentes alcalinizantes preferidos son KOH y NaOH, particularmente NaOH 4 N a 10 N, y más
10 particularmente 4 N.

Como se usa en el presente documento, el término "polietilenglicol básico de bajo peso molecular" se refiere a polietilenglicol de bajo peso molecular que ha sido tratado con uno o más agentes alcalinizantes de manera que tiene un pH sin diluir de aproximadamente 11 a aproximadamente 13, o un pH de aproximadamente 9 a aproximadamente 11 medido de acuerdo con la monografía para PEG descrita en el segundo suplemento de
15 USP39-NF34, págs. 8560-8563, 1 de diciembre de 2016. El procedimiento detallado para medir el pH se proporciona en el Ejemplo 1 a continuación.

Como se usa en el presente documento, el término "pureza química" se refiere al porcentaje de impurezas presentes en el producto. Las impurezas pueden estar en forma de, por ejemplo, la presencia de disolventes no deseados, productos de degradación o productos de oxidación. En realizaciones particulares, la pureza
20 química es alta, es decir, superior al 95 %, especialmente superior al 97 %, 98 % o 99 %.

El término "sustancialmente libre de tampón añadido" se refiere a una composición farmacéutica que tiene menos del 1 % en peso de un tampón añadido. El tampón añadido podría estar en forma sólida o como una solución acuosa donde estaría compuesto de un ácido débil y su base conjugada.

Como se usa en el presente documento, el significado del término "aproximadamente" depende del contexto en donde se usa. Cuando se usa con respecto al pH, el término "aproximadamente" incluye niveles dentro de ± 0.2 unidades de pH. Cuando se usa con respecto a la concentración del fármaco, el término "aproximadamente" incluye concentraciones de ± 5 % en composiciones parenterales e incluye concentraciones de ± 15 % en soluciones para administración oral. Por ejemplo, una composición parenteral de Rigosertib de aproximadamente 75 mg/mL incluye de 67.5 a 82.5 mg/mL de Rigosertib.
25

Como se usa en el presente documento, el término "composición farmacéutica" significa, por ejemplo, una mezcla que contiene una cantidad específica de un compuesto terapéutico, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz, en un vehículo farmacéuticamente aceptable para administrar a un mamífero, por ejemplo, un ser humano para tratar una enfermedad.
30

Como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuados para el contacto con los tejidos de los mamíferos, especialmente los humanos, sin una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y otras complicaciones problemáticas acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.
35

Por "tratamiento" se entiende el manejo y cuidado de un paciente con el fin de combatir una enfermedad, afección o trastorno.
40

Se entiende que el término "polietilenglicol de bajo peso molecular" o "PEG" incluye PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600 y PEG 800, y combinaciones de los mismos.

Formas de dosificación

Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas para administración oral o parenteral (particularmente intravenosa). Las composiciones farmacéuticas se pueden colocar en dosificaciones unitarias de las mismas, y en tal forma se pueden emplear como líquidos tales como soluciones, elixires o cápsulas llenas de las mismas, todas para uso oral, o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral que incluyen soluciones concentradas que se diluyen antes de la administración. Tales composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria de las mismas pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, y tales formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo acorde con el intervalo de dosificación diaria pretendido a emplear.
45
50

Rigosertib se puede administrar en una amplia variedad de formas de dosificación orales y parenterales. Las formas de dosificación orales incluyen un líquido concentrado en una cápsula dura o blanda. La cubierta de la cápsula puede estar compuesta de gelatina o sin gelatina. La cápsula se puede recubrir con un polímero de liberación retardada o dicho polímero de liberación retardada puede ser parte de la composición de la cubierta.
55

En una realización particular, Rigosertib se formula como un líquido en una cápsula de gelatina blanda para administración oral. En otra realización, Rigosertib se formula como un líquido en cápsulas con cubierta entérica. En otra realización, Rigosertib se formula como un líquido en una cápsula hecha de material celulósico de liberación retardada, tal como la cápsula enTRinsic^{MC} de la corporación Capsugel.

- 5 Rigosertib también se puede administrar por vía oral mezclando la formulación líquida concentrada en agua u otra bebida adecuada y luego haciendo que el paciente beba el líquido.

Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar disolviendo el compuesto activo en polietilenglicol y añadiendo colorantes, saborizantes, estabilizantes y agentes espesantes adecuados, según se desee. Las formulaciones orales pueden incluir vehículos estándar. Tales composiciones contienen una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, preferiblemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de vehículo para proporcionar la forma adecuada para la administración al paciente.

10

Las formulaciones orales que contienen 35 miligramos, 70 miligramos, 140 miligramos, 280 miligramos, 300 miligramos o 400 miligramos de ingrediente activo o, más ampliamente, de 35 a 400 miligramos, por cápsula, son por consiguiente formas de dosificación unitaria representativas adecuadas. Dichas formas de dosificación oral pueden tener una concentración de Rigosertib de aproximadamente 35 mg/mL a aproximadamente 300 mg/mL. Dichas formas de dosificación oral pueden contener una dosis de 35 mg, 70 mg, 75 mg, 140 mg o 280 mg.

15

El agente activo puede formularse para administración parenteral (p. ej., mediante inyección, por ejemplo mediante infusión continua después de la dilución de la formulación concentrada) y puede presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, viales, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en envases multidosis con o sin conservante añadido. Las formulaciones parenterales pueden incluir antioxidantes adecuados, agentes de ajuste de la osmolalidad, agentes estabilizantes y otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Los antioxidantes adecuados incluyen bisulfito de sodio, sulfito de sodio, ascorbato de sodio, L-cisteína y tiosulfato de sodio, sulfoxilato de formaldehído sódico, ácido cítrico, d, l- α -tocoferol, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, ácido ascórbico y galato de propilo.

20

25

En una realización particular, las soluciones en viales contienen de aproximadamente 6 % a aproximadamente 8.5 % en peso de Rigosertib. En otra realización, las soluciones en viales contienen de aproximadamente 6 % a aproximadamente 7 % en peso de Rigosertib. Estos viales pueden usarse para soluciones parenterales o soluciones orales mezcladas para formar una bebida.

30

En una realización preferida, la composición de la invención se formula de acuerdo con los procedimientos de rutina como una composición farmacéutica adaptada para la administración intravenosa a seres humanos. Típicamente, las composiciones para administración intravenosa son soluciones estériles en polietilenglicol básico. Cuando sea necesario, la composición también puede incluir un agente solubilizante y un anestésico local tal como lignocaína para aliviar el dolor en el sitio de la inyección. En general, los ingredientes se suministran por separado o mezclados en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un concentrado sin agua en un recipiente herméticamente cerrado, tal como un vial, una ampolla o una bolsita que indica la cantidad de agente activo. Cuando la composición de la invención deba administrarse por infusión, puede administrarse con una bolsa o botella de infusión que contenga un líquido adecuado para la dilución y/o administración, tal como agua estéril de grado farmacéutico, solución de Ringer, solución de Ringer lactato, solución de dextrosa al 5 %, o solución salina. El período de infusión puede ser de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 7 días. Cuando la composición de la invención se administra por inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina para que los ingredientes se mezclen antes de la administración.

35

40

Las formulaciones parenterales pueden contener concentraciones de Rigosertib de aproximadamente 35 mg/mL a aproximadamente 300 mg/mL. En algunas realizaciones, la concentración de Rigosertib es de aproximadamente 75 mg/mL.

45

Las composiciones farmacéuticas de la invención se han presentado en envases una sola dosis o múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, sólo es necesaria la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyectables, inmediatamente antes de su uso.

50

La presente invención incluye kits que comprenden viales o ampollas de Rigosertib y un recipiente de un líquido adecuado como vehículo, tal como agua.

Métodos de tratamiento

Las condiciones malignas y metastásicas que se pueden tratar con el método terapéutico de la invención incluyen, pero no se limitan a, cánceres hematológicos y tumores sólidos, incluidos todos los cánceres descritos en este documento y conocidos en la técnica (para una revisión de dichos trastornos, consulte Fishman et al., Medicine, 2.^a edición, J. B. Lippincott Co., Filadelfia (1985)).

55

Las neoplasias malignas hematológicas son el tipo de cáncer que afecta la sangre, la médula ósea y los ganglios linfáticos. Como los tres linajes están íntimamente conectados a través del sistema inmunológico, una enfermedad que afecte a uno de los tres linajes a menudo afectará a los otros linajes. Por ejemplo, aunque el linfoma es una enfermedad de los ganglios linfáticos, a menudo se disemina a la médula ósea, afecta la sangre y ocasionalmente produce una paraproteína.

Los cánceres hematológicos generalmente se derivan de cualquiera de los dos principales linajes de células sanguíneas: líneas celulares mieloides y linfoides. La línea de células mieloides normalmente produce granulocitos, eritrocitos, trombocitos, macrófagos y mastocitos; la línea de células linfoides produce células B, T, NK y plasmáticas. Los linfomas, las leucemias linfocíticas y el mieloma son de la línea linfóide, mientras que las leucemias mielógenas agudas y crónicas, los síndromes mielodisplásicos y las enfermedades mieloproliferativas son de origen mieloide. Los ejemplos de enfermedades hematológicas incluyen, pero no se limitan a, leucemias, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), MDS (síndrome mielodisplásico), MPN (neoplasia mieloproliferativa), superposición de MDS/MPN y neoplasias mieloides/linfoides reorganizadas con PDGFR/FGFR1 con eosinofilia, leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma linfocítico pequeño (SLL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia monocítica aguda (AMOL), linfomas, linfomas de Hodgkin (los cuatro subtipos) y linfomas no Hodgkin, entre otros.

Los ejemplos de tumores sólidos incluyen cáncer de próstata, pulmón, mama, ovario, estómago, páncreas, laringe, esófago, testículos, hígado, parótida, vías biliares, colon, recto, cuello uterino, útero, endometrio, riñón, vejiga, cáncer de tiroides; tumores primarios y metástasis, melanomas; glioblastoma, sarcoma de Kaposi; leiomiomasarcoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal, de cabeza y cuello, entre otros.

Las composiciones farmacéuticas y métodos de la invención son particularmente eficaces para tratar y/o mejorar los síntomas de enfermedades relacionadas con las células madre hematopoyéticas. Los elementos celulares de la sangre se originan a partir de la célula madre hematopoyética pluripotente. Las células madre tienen una gran capacidad regenerativa y diferenciadora y generan precursores linfoides y mieloides, que luego producen linfocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, eritrocitos y plaquetas. En el síndrome mielodisplásico, parece ocurrir una disregulación en el proceso de diferenciación. La mortalidad en el síndrome mielodisplásico está relacionada con hemorragia, infección recurrente y transformación leucémica. En ausencia de tratamiento, el síndrome mielodisplásico puede ser una enfermedad rápidamente letal, con o sin transformación a leucemia mieloide aguda. Se estima que entre el 20 y el 40 % de los adultos con síndrome mielodisplásico desarrollan leucemia, y entre el 30 y el 40 % de los pacientes con síndrome mielodisplásico sucumben a la infección, hemorragia o ambas.

La leucemia mieloide aguda es la variante más común de leucemia aguda que se presenta en adultos y comprende aproximadamente el 80-85 % de los casos de leucemia aguda diagnosticados en personas mayores de 20 años. El grupo heterogéneo de trastornos leucémicos agudos de las células hematopoyéticas mieloides ha recibido una variedad de nombres que incluyen leucemia mielógena aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloblástica aguda, leucemia granulocítica aguda y leucemia no linfocítica aguda. El carácter mieloide de los blastos reddenant puede determinarse mediante la detección de hallazgos morfológicos e inmunológicos característicos. Los aspectos clínicos de la enfermedad son revisados por C. A. Schiffer y R. M. Stone en Cancer Medicine, Ed. David W. Kufe et al., 6a. sup. edición, B. C. Decker, 2003, cuya divulgación completa se incorpora aquí como referencia.

Debido al doble efecto sobre la supervivencia de las células tumorales y las vías mitóticas, Rigosertib tiene una utilidad potencial en una variedad de tipos de cáncer, incluidas las neoplasias malignas hematológicas y los tumores sólidos. Los ensayos clínicos en curso están evaluando la actividad de Rigosertib en MDS: Ensayos de fase III y fase II, otras neoplasias malignas de la sangre, incluidas AML y CLL: Ensayos de fase I, tumores sólidos, incluida la fase II aleatoria en cáncer de páncreas metastásico y la fase II en cáncer de ovario.

Se han realizado o se están realizando extensos estudios de Fase I, Fase II y Fase III con Rigosertib en instituciones líderes en los EE. UU. y en el extranjero en más de 1200 pacientes con tumores sólidos y cánceres hematológicos, incluidos MDS y AML. Los MDS y AML son trastornos sanguíneos ampliamente reconocidos como difíciles de manejar, con opciones terapéuticas limitadas disponibles para los pacientes, especialmente aquellos con enfermedades resistentes a los fármacos.

Rigosertib ha sido seguro y activo en pacientes con MDS y AML tratados en ensayos clínicos de Fase I y Fase II diseñados para determinar la dosis óptima y la eficacia antileucémica de este fármaco. Estos estudios forman parte de una evaluación exhaustiva de la seguridad y la actividad de Rigosertib. Hasta la fecha, más de 400 pacientes con MDS o AML han sido tratados en ensayos de fase I y fase II. Estos estudios han dado lugar a un ensayo fundamental de fase III en varios sitios en curso en pacientes con MDS de mayor riesgo que no han respondido al tratamiento previo con agentes hipometilantes.

Rigosertib se describe para ser administrado como una infusión intravenosa a pacientes con MDS. En un ensayo, los pacientes recibieron 800 mg de Rigosertib durante dos a cinco días cada dos semanas. Los pacientes recibieron de 650 a 1700 mg de Rigosertib durante tres a seis días cada dos semanas.

Alternativamente, los pacientes fueron tratados inicialmente con 800 mg a 1500 mg de Rigosertib durante dos días cada semana durante tres semanas, seguido de una semana sin tratamiento. El programa de tratamiento en estos estudios se cambió posteriormente a 1800 mg de Rigosertib por día durante tres días cada dos semanas. En general, los pacientes mostraron una disminución o estabilización de al menos un 50 por ciento en la cantidad de células inmaduras de la médula ósea (blastos).

Además, Rigosertib se administra en una infusión intravenosa a pacientes con cáncer con 650 mg a 3120 mg por día.

Rigosertib se administró por vía oral a pacientes con MDS. En un ensayo, se administraron 70 mg, 140 mg, 280 mg, 560 mg y 700 mg una vez al día durante una semana, y en otro ensayo se administró Rigosertib 70 mg dos veces al día, 140 mg dos veces al día, 280 mg dos veces al día, 560 mg dos veces al día, 700 mg dos veces al día, o un total de 1120 mg por día en dosis divididas durante los primeros 14 días de un ciclo de 21 días.

De acuerdo con una realización, Rigosertib se administró por vía oral a pacientes con MDS en un programa de dosificación bifurcado. En un ensayo, se administraron 560 mg por la mañana y 280 mg como segunda dosis por la noche durante dos semanas, seguido de una semana sin Rigosertib. Rigosertib, cuando se administra por vía oral, se administra típicamente en ayunas, en particular aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas antes o después de una comida, y más particularmente aproximadamente 2 horas antes o después de una comida.

De acuerdo con una realización, Rigosertib se administra por vía oral a pacientes con cáncer en un régimen de dosis destinado a reducir la toxicidad urotelial que comprende la administración de 560 mg aproximadamente 1 a 2 horas antes del desayuno, seguido de 560 mg o 280 mg administrados aproximadamente 2 horas después del almuerzo o aproximadamente 6 a aproximadamente 8 horas después de la primera dosis; o que comprende administrar 840 mg aproximadamente 1 a 2 horas antes del desayuno, seguido de 280 mg administrados aproximadamente 2 horas después del almuerzo o aproximadamente 6 a aproximadamente 8 horas después de la primera dosis. Según el modelo, al administrar la segunda dosis en un intervalo más corto, la concentración vesical de Rigosertib y sus metabolitos se reducirá durante el ciclo del sueño y, por lo tanto, se reducirá la toxicidad urotelial. En una realización, Rigosertib se administra durante tres semanas seguidas de una semana de descanso. En una realización, Rigosertib se administra por vía oral a pacientes con cáncer en un régimen de dosificación destinado a reducir la toxicidad urotelial que comprende la administración de 560 mg aproximadamente de 1 a 2 horas antes del desayuno, seguido de 560 mg o 280 mg administrados aproximadamente 2 horas después del almuerzo o de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 horas después de la primera dosis; o que comprende administrar 840 mg aproximadamente 1 a 2 horas antes del desayuno, seguido de 280 mg administrados aproximadamente 2 horas después del almuerzo o aproximadamente 6 a aproximadamente 8 horas después de la primera dosis, en donde Rigosertib se administra durante tres semanas seguidas de una semana de descanso, y dicho paciente es tratado con azacitidina inyectable 75 mg/m²/día durante una semana al mes a partir del día 8 de un ciclo de 28 días. Dicho paciente con cáncer tiene por ejemplo un cáncer hematológico. Dicho cáncer hematológico se selecciona por ejemplo de MDS y AML. Dicho paciente es por ejemplo animado a beber al menos 2 L de líquido al día. Se recomienda a dicho paciente por ejemplo que tome bicarbonato de sodio (650 mg) tres veces al día, particularmente si el pH de la orina es inferior a 7.5.

Rigosertib es por ejemplo administrado por vía oral en ayunas a pacientes con cáncer hematológico en un régimen de dosis destinado a reducir la toxicidad urotelial que comprende la administración de 560 mg aproximadamente 1 a 2 horas antes del desayuno, seguido de 560 mg o 280 mg administrados aproximadamente 2 horas después del almuerzo o aproximadamente 6 a aproximadamente 8 horas después de la primera dosis; o que comprende administrar 840 mg aproximadamente 1 a 2 horas antes del desayuno, seguido de 280 mg administrados aproximadamente 2 horas después del almuerzo o aproximadamente 6 a aproximadamente 8 horas después de la primera dosis, en donde Rigosertib se administra durante tres semanas seguidas de una semana de descanso, y dicho paciente es tratado con azacitidina inyectable 75 mg/m²/día durante una semana al mes a partir del día 8 de un ciclo de 28 días. Dicho paciente con cáncer hematológico tiene por ejemplo un cáncer seleccionado de MDS y AML. Dicho paciente es por ejemplo animado a beber al menos 2 L de líquido al día. Se recomienda a dicho paciente por ejemplo que tome bicarbonato de sodio (650 mg) tres veces al día, particularmente si el pH de la orina es inferior a 7.5.

En el presente documento se pretende que mediante la enumeración de tales rangos especificados, los rangos enumerados también incluyen todas aquellas cantidades enteras específicas entre los rangos enumerados. Por ejemplo, el rango de aproximadamente 650 mg a 1700 mg de Rigosertib o de 800 mg a 1500 mg de Rigosertib, pretende abarcar también 600 mg, 750 mg, 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1100 mg, 1200 mg, 1300 mg, 1400 mg, 1600 mg y 1700 mg de Rigosertib.

Se demostró la eficacia de Rigosertib en pacientes con MDS de mayor riesgo que previamente habían fracasado en el tratamiento con Vidaza (azacitidina) o Dacogen (decitabina). Descubrieron que el fracaso del tratamiento anterior no tuvo un impacto negativo en la respuesta a Rigosertib. Estos pacientes experimentaron

una disminución o estabilización de al menos un 50 por ciento en la cantidad de células inmaduras de la médula ósea, y su mediana de supervivencia fue de unas 36 semanas.

Cánceres de resistencia adquirida

De acuerdo con una realización de la invención, el compuesto de la invención puede ser administrado en pacientes con cáncer resistente a fármacos, antes, concomitante y/o posterior a la administración del agente anticanceroso específico al que el paciente con cáncer ha adquirido resistencia.

Los ejemplos de agentes anticancerígenos incluyen agentes citotóxicos, agentes quimioterapéuticos (incluidos agentes alquilantes, antimetabolitos, antraciclinas, alcaloides, inhibidores de topoisomerasa, anticuerpos monoclonales, entre otros), agentes moduladores de la eritropoyesis que comprenden ESA que incluyen EPO (EPO endógena, recombinante y/o sintética), epoetina alfa, Procrit, Epogen, epoetina beta, darbepoetina alfa y/o metoxipoli-etilenglicol-epoetina beta; Inhibidores de la ADN metiltransferasa (incluidos azacitidina, decitabina, 5-fluoro-2'-desoxicitidina, 5,6-dihidro-5-azacitidina, zebularina, fazarabina, hidralizina, procaína, procainamida, galato de epigallocatequina, psammaplina A o ácido (S)-2-(1,3-fioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-3-(1H-indol-3-il)-propiónico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), inmunomoduladores como la lenalidomida, entre otros.

El fracaso del cáncer de un paciente para responder a una terapia específica puede deberse a una de dos causas generales: factores del huésped y alteraciones genéticas o epigenéticas específicas en las células cancerosas. Los factores del huésped incluyen absorción deficiente o metabolismo rápido o excreción de un fármaco, lo que da como resultado niveles en suero bajos; mala tolerancia a los efectos de un fármaco, especialmente en pacientes de edad avanzada, lo que resulta en la necesidad de reducir las dosis por debajo de los niveles óptimos; incapacidad para administrar un fármaco en el sitio de un tumor, como podría ocurrir con tumores voluminosos o con agentes biológicos de alto peso molecular y baja penetración tisular, tal como anticuerpos monoclonales e inmunotoxinas. Además, varias alteraciones en el entorno del tumor del huésped pueden afectar la respuesta del tumor a la terapia del cáncer, estos efectos incluyen el metabolismo local de un fármaco por parte de las células normales, características anormales y/o inusuales del suministro de sangre al tumor que pueden afectar el tiempo de tránsito de los fármacos dentro de los tumores, entre otros.

La composición farmacéutica y el régimen terapéutico como se reivindica son efectivos para superar uno o más de los obstáculos antes mencionados en la terapia del cáncer aumentando la tolerancia o la resistencia a los agentes o terapias contra el cáncer. En consecuencia, el método de la invención proporciona herramientas adicionales para una terapia eficaz contra el cáncer para combatir y derrotar la resistencia a fármacos en pacientes con cáncer.

La resistencia a múltiples fármacos, el mecanismo principal por el cual muchos cánceres desarrollan resistencia a los fármacos de quimioterapia, es un factor importante en el fracaso de muchas formas de quimioterapia. Afecta a pacientes con una variedad de cánceres de la sangre y tumores sólidos. Los tumores generalmente consisten en poblaciones mixtas de células malignas, algunas de las cuales son sensibles a los fármacos mientras que otras son resistentes a los fármacos. La quimioterapia puede destruir las células sensibles a los fármacos, pero deja atrás una mayor proporción de células resistentes a los fármacos. A medida que el tumor comienza a crecer nuevamente, la quimioterapia puede fallar porque las células tumorales restantes ahora son resistentes a los fármacos.

La resistencia a la terapia se ha correlacionado con la presencia de al menos dos "bombas" moleculares en las membranas de las células tumorales que expulsan activamente los fármacos de quimioterapia del interior. Esto permite que las células tumorales eviten los efectos tóxicos del fármaco o los procesos moleculares dentro del núcleo o el citoplasma. Las dos bombas que comúnmente confieren quimiorresistencia en el cáncer son la glicoproteína P y la denominada proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MRP). Debido a su función e importancia, son el objetivo de varios esfuerzos contra el cáncer.

De acuerdo con una realización, las composiciones y los métodos de la invención superan la resistencia a los inhibidores de la ADN metiltransferasa, los ESA o una combinación de los mismos.

Los métodos y composiciones de la invención son útiles en el tratamiento del cáncer y la anemia asociada con el cáncer, específicamente en pacientes que han adquirido resistencia a la eritropoyetina exógena (EPO). La resistencia a la EPO exógena se asocia con un mayor riesgo de muerte. La anemia en pacientes con cáncer aumenta a través de muchos mecanismos de acción y vías diferentes, puede ser el efecto directo de las células cancerosas en el cuerpo, como resultado de productos biológicamente activos de las células cancerosas, o como consecuencia del tratamiento del cáncer. También existe una asociación entre la anemia y la progresión de los cánceres de la sangre. Las principales causas de anemia son la producción deficiente de eritropoyetina (EPO), la deficiencia de hierro y una enfermedad crónica con resistencia endógena a la EPO. Hasta el 10 % de los pacientes que reciben EPO no responden al tratamiento y requieren grandes dosis del agente. Las citocinas proinflamatorias antagonizan la acción de la EPO al ejercer un efecto inhibitorio sobre las células

progenitoras eritroides y al interrumpir el metabolismo del hierro. Véase, la patente de los Estados Unidos n.º 8,664,272 B2.

También se describe un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos de uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención. Asociado opcionalmente con dicho o dichos contenedores puede haber una nota en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, nota que refleja la aprobación de la agencia de fabricación, uso o venta para administración humana.

Esta invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse de ninguna manera como que imponen limitaciones sobre el alcance de la misma. Por el contrario, debe entenderse claramente que se puede recurrir a varias otras realizaciones, modificaciones y equivalentes de las mismas. Los Ejemplos 2 y 6 no son ejemplos de la presente invención.

Ejemplos

La sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-[(3-carboximetil)amino-4-metoxibencilsulfona (ON 01910.Na) se sintetizó como se describe en el Ejemplo 4a en el documento US 7,598,232. Sin embargo, pueden usarse otros métodos farmacéuticamente adecuados. La sal sódica de (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-[(3-carboximetil)amino-4-metoxibencilsulfona puede contener de 0.1 % a 3 % de agua.

PEG 400 se obtuvo a través de Croda y puede contener de 0.1 a 2 % de agua. Tiene una densidad de 1.13 g/mL.

Ejemplo 1

Medición del pH mediante Método de Dilución y Método de Sonda Directa

Método de dilución

Disolver 5 g de muestra en 100 mL de agua libre de dióxido de carbono y agregar 0.30 mL de solución saturada de cloruro de potasio. La técnica detallada de preparación de muestras se describe en el segundo suplemento de USP 39-NF34; pág. 8562. Medir el pH de la solución resultante a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ como se describe en USP 39 <791>.

2.1 Medición de pH por el método de sonda directa, también llamado pH sin diluir

La sonda Solvotrode (Metrohm, Cat. #: 6.0339.010 o equivalente) está diseñada para medir el pH de soluciones no acuosas, que generalmente se refiere a soluciones que tienen ≤ 2.0 % de agua. La nueva sonda se inspecciona, acondiciona y prueba primero antes de su uso siguiendo las instrucciones del fabricante. Luego se realiza la calibración en el medidor de pH con electrodo Solvotrode mediante el uso de soluciones tampón estándar de pH de pH 4, 7, 9 y 12. Se comprobó el pH de una solución tampón de pH 13 (KCl 0.2 M ajustada a pH 13 mediante NaOH 0.2 M) como un estándar de compensación a la exposición. El rango válido del método es pH 9.1 a 13.0. Después de la calibración, se cambie al modo "Medición" en el medidor de pH; enjuagar el electrodo con agua destilada y limpiar el agua del bulbo con un paño suave. Tomar la solución del producto farmacéutico y dejar que la muestra alcance la temperatura ambiente. Obtener y registrar la temperatura de la muestra (debe estar dentro de los $25^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$). Luego verter un mínimo de 15 mL de muestra en un vaso de precipitados o taza limpio de 20 mL. Colocar una pequeña barra de agitación en el vaso de precipitados. Colocar la muestra en una placa de agitación y comenzar a agitar. Sumergir el bulbo del electrodo en la muestra y poner en marcha el temporizador. Registrar el valor de pH con 3 decimales a los 10 min. Limpiar y enjuagar bien el electrodo con agua desionizada. Hidratar el electrodo y medir el pH una vez más con la misma muestra. Después de completar todos los análisis de muestras, verificar la lectura de la solución tampón de pH 13 como solución de compensación a la exposición. Calcular y registrar el valor medio de pH con 2 decimales. Este método se utiliza para determinar el pH sin diluir de la formulación. El pH sin diluir suele ser aproximadamente 2 unidades de pH más alto que una muestra correspondiente medida con el método de dilución.

Ejemplo 2

Fabricación y estabilidad a largo plazo de productos farmacéuticos con y sin ajuste de pH para la inyección de Rigosertib (ON 01910.Na)

Introducción

La inyección de Rigosertib (ON 01910.Na) (75 mg/mL) se fabricó inicialmente sin ajuste de pH. La formulación del producto farmacéutico es una solución no acuosa de Rigosertib en PEG 400. La estabilidad del producto farmacéutico mejoró significativamente aumentando el pH del producto farmacéutico mediante la adición de NaOH. El proceso de fabricación y la estabilidad se compararon entre los productos farmacéuticos sin ajuste de pH (ZBN060 y ZBN061) y los productos farmacéuticos con ajuste de pH (ZBP026 y ZBR006). También se proporcionan datos sobre soluciones acuosas de Rigosertib en 25 % de PEG 400 /75 % de tampón de fosfato,

pH 10.0 y 50 % de PEG 400/50% de tampón de fosfato, pH 10.0 como se muestra en los Ejemplos VIII y IX de la patente de los Estados Unidos n.º 8,476,320 B1.

Proceso de fabricación

- 5 Se preparó concentrado de ON 01910.Na sin ajuste de pH agregando pequeñas cantidades del API ON 01910.Na lentamente a PEG 400. Los contenidos se mezclaron hasta su completa disolución. Luego, la solución se filtró antes de llenar los viales, taparlos y sellarlos.

- 10 Para el concentrado de pH ajustado, se trató previamente PEG 400 con NaOH 4.0 N para aumentar el pH sin diluir de aproximadamente pH 10 a aproximadamente pH 11. Luego se inició la elaboración del compuesto agregando lentamente API ON 01910.Na con agitación a PEG 400 tratado con NaOH. Después de agitar durante 2 horas, se midió el pH de la mezcla mediante el método de sonda directa y si el pH no estaba dentro del objetivo (12.8 ± 0.2), se agregó más NaOH 4.0 N en incrementos de ~250 µl a la mezcla. Se continuó agitando durante otros 30-40 minutos antes de la siguiente medición de pH hasta que el pH final alcanzó el pH objetivo (12.6 ± 0.2). La composición final de ZBR006 contenía 0.8 % de agua y se calcula que el contenido final de agua de ZBP026 era de 0.9 % en peso. Luego, la solución del producto farmacéutico se filtró antes de
- 15 llenar, tapar y sellar el vial. Las cantidades totales de los ingredientes para los dos lotes de formulación de pH alto de acuerdo con la presente invención se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1: Composición de la formulación de pH alto de Rigosertib

Ingredientes	ZBP026	ZBR006
ON 01910. Na	2.625 kg	3.75 kg
PRG 400	37.342 kg	54.06 kg
Solución de hidróxido de sodio 4 N	110 mL	205 mL

Estabilidad

- 20 Los viales del producto farmacéutico se colocaron en cámaras de estabilidad en diferentes condiciones y las muestras se extrajeron para su análisis en diferentes momentos de acuerdo con los protocolos de estabilidad. La impureza total en condiciones de almacenamiento a 25 °C/60 % de HR para los cuatro lotes anteriores, así como las formulaciones acuosas de PEG/tampón al 25 % y al 50 % de los Ejemplos VIII y IX de la patente de los Estados Unidos n.º 8,476,320 se resumen en la Tabla 2. La impureza total entre diferentes lotes también
- 25 se representa en la Figura 1.

Tabla 2. Resumen de impurezas totales en condiciones de 25 °C/ 60 % de HR. NA: no disponible.

Lote del producto farmacéutico #	ZBR006	ZBP026	ZBN060	ZBN061	25 % de PEG	50 % de PEG
# de lote de API	14208342	ONA1NA 05J	ONA1NA0 3J	ONA1NA0 4J	NA	NA
Llenado del vial (mL)	24	8	24	24	NA	NA
pH inicial	12.71*	12.65*	9.11*	9.02*	10.97**	10.68**
Tiempo (M)	Impureza total (%)					
0	0.17	0.07	0.66	0.54	0.72	0.83
0.5	NA	NA	NA	NA	1.00	0.91
1	0.18	0.11	1.7	2	0.94	0.88
1.5	NA	NA	NA	NA	1.03	0.92
2	NA	0.20	2.9	2.5	2.07	0.98
3	0.27	0.20	2.4	2.2	2.25	1.99
4	NA	NA	NA	NA	2.43	1.04
5	NA	NA	NA	NA	4.39	1.10
6	0.28	0.28	2.3	2.2	7.21	1.33
9	0.24	0.32	2.5	2.45	7.16	1.32
12	0.36	0.42	2.4	2.2	6.57	1.33
18	0.40	0.50	NA	NA	NA	NA

Lote del producto farmacéutico #	ZBR006	ZBP026	ZBN060	ZBN061	25 % de PEG	50 % de PEG
*Sonda directa, método utilizado de pH sin diluir						
**pH medido con sonda estándar para soluciones acuosas sin dilución adicional de la muestra; USP 39 <791>						

Resumen

- La impureza total del producto farmacéutico sin ajuste de pH (ZBN060 y ZBN061) estaba fuera del límite de especificación (2.0 %) cuando se almacenó a 25 °C/60 % de HR durante 2 meses o más. El PEG al 25 % con tampón de fosfato también estuvo fuera de especificación cuando se almacenó a 25 °C/60 % de HR durante 2 meses o más. Por el contrario, la impureza total se redujo en gran medida en la liberación del fármaco con pH ajustado (ZBR006 y ZBP026) y el aumento también se desaceleró significativamente en las mismas condiciones de almacenamiento (25 °C/60 % de HR). La impureza total no superó el 0.5 % incluso después de 18 meses de almacenamiento a 25 °C/60 % de HR, mientras que la impureza total para las otras formulaciones superó el 1.3 % a los 12 meses. Se esperaba que la impureza total del producto farmacéutico con pH ajustado (ZBR006 y ZBP026) esté dentro de la especificación (NMT2.0 %) a 25 °C/60 % de HR durante 24 meses de acuerdo con la tendencia.

Ejemplo 3

Absorción oral de Rigorsertib en perros después de la dosificación con solución de Rigorsertib

Introducción

- Las soluciones orales de Rigorsertib (ON 01910.Na) se dosificaron en perros Beagle macho no modificados en ayunas y se compararon las absorciones entre dos formulaciones.

1. Procedimiento experimental

Se prepararon dos formulaciones de soluciones orales de Rigorsertib:

- A. ON 01910.Na 75 mg/mL de concentrado de pH regular (pH final según USP <791>: 7.11)
B. ON 01910.Na 75 mg/mL de concentrado de pH alto (pH final según USP <791>: 10.12)

2.1. Preparación de la formulación del producto farmacéutico

- El concentrado sin pH ajustado de ON 01910.Na se preparó añadiendo lentamente API de ON 01910.Na a PEG 400 y se agitó usando agitación desde arriba hasta que se obtuvo una solución homogénea. A continuación, el producto farmacéutico se filtró a través de un filtro de membrana de 0.45 µm. El pH del producto farmacéutico final se midió mediante el método de dilución (el pH final es 7.11) y luego se almacenó en condiciones de refrigeración. La formulación de pH alto se preparó añadiendo primero NaOH 4.0 N en el vehículo PEG 400 y luego añadiendo una cantidad pesada del API ON 01910.Na lentamente y mezclando durante ~ 2 horas hasta que se obtuvo una solución homogénea. Se midió el pH de la solución y se ajustó adicionalmente con NaOH 4.0 N hasta que se alcanzó un pH cercano a 10. A continuación, el producto farmacéutico se filtró a través de un filtro de membrana y se midió el pH final mediante el método de dilución. A continuación, el producto farmacéutico se filtró a través de un filtro de membrana de 0.45 µm y se almacenó en condiciones de refrigeración antes de su uso. El pH final es 10.12. La concentración final de ambas formulaciones fue ~75 mg/mL.

2.2. Dosificación de animales y extracción de sangre.

- Todos los animales estuvieron en ayunas durante al menos 12 horas antes de la administración oral única de 25 mg/kg por sonda oral. Se recolectó aproximadamente 1.0 mL de sangre entera en un tubo que contenía K₂EDTA a través de la vena yugular. Antes de la dosis, se recogieron aproximadamente 10 mL de sangre entera. Aproximadamente 30 minutos después de la recolección, la sangre se mezcló suavemente para asegurar la distribución del anticoagulante. Inmediatamente después de recolectar y mezclar la muestra de sangre, se colocó en hielo húmedo o se refrigeró y luego se centrifugó a 4-8 °C durante 10 minutos a aproximadamente 3000 rpm. Luego se recolectó el plasma y se almacenó congelado a aproximadamente -80 °C dentro de las dos horas posteriores a la recolección de la muestra. El diseño detallado del estudio se describe a continuación (Tabla 3).

Tabla 3: Diseño del estudio

Grupo #	Animal #	Artículo de prueba	Nivel de dosis (mg)	Ruta de la dosis	Programa de dosificación	Tiempos de recolección de sangre (h)
1	3	ON01910.Na, 75 mg/mL, pH no ajustado (A)	25 mg/kg	PO	Una vez, día 1	Dosis previa*, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 h

Grupo #	Animal #	Artículo de prueba	Nivel de dosis (mg)	Ruta de la dosis	Programa de dosificación	Tiempos de recolección de sangre (h)
Período de lavado 96 horas						
2*	3	ON01910.Na, 75 mg/mL, pH Alto (B)	25 mg/kg	PO	Una vez, día 5	Dosis previa*, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 h
*: Los mismos animales del grupo 1 fueron dosificados para el grupo 2						

2.3. Determinación de la concentración de fármaco por el método LC-MS/MS

La concentración de fármaco en muestras de plasma canino se determinó a través de la monitorización de reacciones múltiples (MRM) mediante un ensayo LC-MS/MS desarrollado internamente con un rango de calibración de 10-4000 ng/mL para ON 01910. Brevemente, las muestras se extrajeron por el método de precipitación de proteínas utilizando cinco volúmenes de acetonitrilo. Después de agitación tipo vórtice, las muestras se centrifugaron a 12000 rpm durante 5 minutos en condiciones de refrigeración. A continuación, se recogió el sobrenadante y se inyectaron 5 µl en el sistema LC/MS/MS Agilent 6410 para su análisis. La fase móvil A (MPA) es acetato de amonio 10 mM en agua y la fase móvil B (MPB) es ácido fórmico al 0.1 % en acetonitrilo. Las muestras se separaron mediante elución isocrática con 50 % de MPB durante 5.5 min en una columna Hypersil BDS C18 (5 µm, 100 × 2.1 mm). El caudal utilizado fue de 0.25 mL/min.

2. Resultados

Las concentraciones de ON 01910 después de la dosificación con dos soluciones diferentes del producto farmacéutico ON 01910.Na se resumen en la Tabla 4, que proporciona los datos de perros individuales identificados como A1, A2 y A3, donde al mismo perro se le administró primero la formulación de pH no ajustado y luego la formulación de pH alto con un período de lavado de 96 horas entre las dosificaciones. La absorción y exposición del fármaco es significativamente mayor en perros que reciben una dosis oral con una formulación de pH alto en comparación con la formulación de pH regular.

Datos del perro

Tabla 4. Absorción oral de Rigosertib en dosis individuales para perros – 25 miligramos/kg

Formulación	Número del animal	C _{máx} (ng/mL)	AUC (ng-h/mL)
pH no ajustado	A1	2836	4352.3
pH alto	A1	2492.4	2543.9
pH no ajustado	A2	451.77	2054
pH alto	A2	3497.4	5880.5
pH no ajustado	A3	486.84	2025.7
pH alto	A3	7252.9	11346

Ejemplo 4

Absorción oral de Rigosertib en perros después de la dosificación con la formulación de Rigosertib preparada usando diferentes lotes de API

25 Introducción

Las soluciones orales de Rigosertib (ON 01910.Na) se dosificaron a perros Beagle macho no modificados en ayunas y se compararon las absorciones entre tres formulaciones.

Procedimiento experimental

Se prepararon tres formulaciones de soluciones orales de Rigosertib:

- 30 C. ON 01910.Na, 75 mg/mL, concentrado sin pH ajustado (pH final de acuerdo con USP <791>: 6.98; lote de API #: ONA1LA03J)
 D. ON 01910.Na, 75 mg/mL, concentrado de pH alto (pH final de acuerdo con USP <791>: 9.82; lote de API #: ONA1LA03J)
 E. ON 01910.Na 75 mg/mL, concentrado de pH alto (pH final de acuerdo con USP <791>: 9.80; lote de API #: ONA1NA04J)
 35

Preparación de la formulación del producto farmacéutico

Se preparó ON 01910.Na (lote de API # ONA1LA03J) concentrado sin pH ajustado simplemente agregando lentamente API ON 01910.Na a la solución de PEG 400 y se agitó usando agitación desde arriba hasta que se obtuvo una solución homogénea. A continuación, el producto farmacéutico se filtró a través de un filtro de membrana de 0.45 µm. El pH del producto farmacéutico final se midió mediante el método de dilución (el pH final es 6.98) y luego se almacenó en condiciones de refrigeración.

Las formulaciones de pH alto se prepararon agregando primero NaOH 4.0 N en el vehículo PEG 400 y luego agregando una cantidad pesada del API ON 01910.Na lentamente y mezclando durante ~ 2 horas hasta que se obtuvo una solución homogénea. El pH de la solución se midió mediante el método de dilución USP<791> y luego se ajustó con NaOH 4.0 N hasta que se alcanzó un pH cercano a 10. Luego, el producto farmacéutico se filtró a través de un filtro de membrana y el pH final se midió por el método de dilución. A continuación, el producto farmacéutico se filtró a través de un filtro de membrana de 0.45 µm y se almacenó en condiciones de refrigeración antes de su uso. En la formulación de pH ajustado, se usaron dos lotes diferentes de API (Lote #: ONA1LA03J y ONA1NA04J) para comparar si el API tiene algún impacto en la absorción.

Dosificación de animales y extracción de sangre

Todos los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche antes de la administración oral única de 25 mg/kg por vía oral. Se recolectó aproximadamente 1.0 mL de sangre entera en un tubo que contenía K₂EDTA a través de la vena yugular. Antes de la dosis, se recogieron aproximadamente 10 mL de sangre entera. Aproximadamente 30 minutos después de la recolección, la sangre se mezcló suavemente para asegurar la distribución del anticoagulante. Inmediatamente después de recolectar y mezclar la muestra de sangre, se colocó en hielo húmedo o se refrigeró y luego se centrifugó a 4-8 °C durante 10 minutos a aproximadamente 3000 rpm. El plasma se recolectó y almacenó congelado a aproximadamente -80 °C dentro de las dos horas posteriores a la recolección de la muestra. El diseño detallado del estudio se describe a continuación. (Tabla 5).

Tabla 5: Diseño del estudio

Grupo #	Animal #	Artículo de prueba	Nivel de dosis (mg)	Ruta de la dosis	Programa de dosificación	Tiempos de recolección de sangre (h)
1	3	ON01910.Na, 75 mg/mL, pH regular (A)	25 mg/kg	PO	Una vez, día 1	Dosis previa*, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 h
Período de lavado 96 horas						
2*	3	ON01910.Na, 75 mg/mL, pH alto-LA03J (B)	25 mg/kg	PO	Una vez, día 5	Dosis previa*, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 h
Período de lavado 72 horas						
3*	3	ON01910.Na, 75 mg/mL, pH alto-NA04J (C)	25 mg/kg	PO	Una vez, día 8	Dosis previa*, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 h
*: Los mismos animales del grupo 1 fueron dosificados para los grupos 2 y 3						

Determinación de la concentración del fármaco por el método LC-MS/MS

La concentración de fármaco en muestras de plasma canino se determinó a través de la monitorización de reacciones múltiples (MRM) mediante un ensayo LC-MS/MS desarrollado internamente con un rango de calibración de 10-5000 ng/mL para ON 01910 como se describió anteriormente en el Ejemplo 3.

Resultados

En la Tabla 5 se muestran la C_{máx} y el AUC de ON 01910 después de la dosificación con tres soluciones diferentes de productos farmacéuticos de ON 01910.Na para perros individuales. Los datos mostraron que los perros tenían una mayor absorción en perros administrados por vía oral con una formulación de pH alto en comparación con una formulación de pH regular, independientemente del lote de sustancia farmacológica utilizada en la formulación.

Tabla 6. Absorción oral de Rigosertib en perros -

Dosis - 25 mg/kg; n = 3			
Formulación	Número del animal	C _{máx} (ng/mL)	AUC (ng-h/mL)
pH no ajustado	A1	1014.08	2194.83
pH alto-LA03J (B)	A1	4482.98	7468.25

Dosis - 25 mg/kg; n = 3			
Formulación	Número del animal	C _{máx} (ng/mL)	AUC (ng-h/mL)
pH alto-NA04J (C)	A1	2341.79	4348.10
pH no ajustado	A2	678.98	1933.29
pH alto-LA03J (B)	A2	372.03	928.82
pH alto-NA04J (C)	A2	2826.25	5504.01
pH no ajustado	A3	3521.29	5351.44
pH alto-LA03J (B)	A3	4212.17	3828.17
pH alto-NA04J (C)	A3	5312.99	7362.67

Ejemplo 5

Absorción oral de Rigosertib en perros después de la dosificación con tres cápsulas diferentes

Introducción

- 5 Se dosificaron tres formas diferentes de formulación oral de Rigosertib (ON 01910.Na) a perros Beagle y se compararon las absorciones entre diferentes formulaciones.

Procedimiento experimental

Se prepararon tres formulaciones de Rigosertib oral:

- 10 A. Cápsulas entéricas enTRinsic^{MC} rellenas con 280 mg de API ON 01910.Na en polvo
 B. Cápsulas entéricas enTRinsic^{MC} rellenas con 140 mg de ON 01910.Na, formulación de pH alto
 C. Cápsulas de gelatina blanda rellenas con 280 mg de ON 01910.Na, formulación de pH no ajustado (lote Pii #: 19702.008A)

Preparación de la formulación del producto farmacéutico de alto pH

La formulación de pH alto se preparó de la siguiente manera (para una formulación farmacéutica de 200 mL):

- 15 Pesar 169.46 g de PEG 400 (PEG 400 Croda Super refined) en un vaso de precipitados de 500 mL. El pH inicial se determinó que era 5.90 mediante sonda directa con agitación (Metrohm cat. #: 6.0229.010). Después de agregar 0.5 mL de NaOH 4.0 N y agitar durante aproximadamente 30 minutos a temperatura ambiente, se determinó que el pH era 13.39. Luego se agregaron lentamente 57.14 g de la sustancia farmacológica ON 01910.Na (Lote #: 14208344) al PEG 400 con pH ajustado. La mezcla se agitó a 700 rpm durante ~ 1 hora
 20 hasta obtener una suspensión homogénea. Se midió que el pH era 10.31 mediante el método de sonda directa. Se repitió el proceso de agregar NaOH 4.0 N y medir su pH nuevamente después de ~30 minutos agitando cada vez hasta que el pH estuvo entre 12.30 y 13.00 mediante el método de sonda directa. La cantidad total de NaOH 4.0 N añadida fue de ~0.6 mL y el pH final de la solución del producto farmacéutico fue de 12.69. El tiempo total de mezclado fue de ~3 horas. La formulación de pH ajustado se filtró a través de tamices de 250
 25 µm para obtener una solución transparente de color amarillo claro. El pH final del producto farmacéutico filtrado fue de 12.26. Almacenar el fármaco final en viales de vidrio en condiciones de refrigeración. La concentración final de la formulación fue de 280 mg/mL.

Llenado de cápsulas

- 30 Para la formulación A, pesar 280 mg de las sustancias farmacológicas ON 01910.Na en polvo, llenar con cuidado y manualmente las cápsulas enTRinsic vacías. Cerrar las cápsulas. Para la formulación B, transferir 0.56 g de la formulación de pH alto, que contiene aproximadamente 140 mg de fármaco, con una jeringa a las cápsulas enTRinsic vacías. Cerrar la cápsula. La cápsula blanda de gelatina de la Formulación C contiene 1 mL de formulación sin pH ajustado que contiene aproximadamente 280 mg de fármaco.

Preparación de 280 mg de cápsulas de gelatina blanda orales de ON 01910.Na (Rigosertib) (Formulación C)

- 35 Las cápsulas de gelatina blanda de Rigosertib estaban compuestas de cápsulas opacas de forma oblonga de color amarillo que contenían una solución transparente espesa de ON 01910.Na. Estas cápsulas contenían además gelatina, NF; glicerina, USP; solución de sorbitol sorbitán, NF; Opatint White (G-18000); polvo Yellow # 6 de FD&C; Yellow # 10 de D&C; y agua purificada, USP. Las cápsulas de Rigosertib se fabricaron en dosis de 280 mg de la siguiente manera. Cada cápsula de concentración de 280 mg que pesaba 1000 mg contenía
 40 280 mg de ON 01910.Na disueltos en 673.4 mg de polietilenglicol 400, NF, (Dow Chemical Company); 20 mg de polietilenglicol 4000, NF, (Dow Chemical Company) y 26.6 mg de agua purificada, USP.

El proceso de fabricación del fármaco de 280 mg implicó agregar ON 01910.Na a PEG 400, en un recipiente de acero inoxidable bajo una capa de nitrógeno. El producto se homogeneizó entre 15 °C y 20 °C hasta que los excipientes y el fármaco se dispersaron por completo. El producto se mantuvo a temperatura ambiente durante 9 a 12 horas y luego se comprobó visualmente en busca de partículas no disueltas. Si estaban presentes partículas no disueltas, los contenidos se homogeneizaron en un baño de hielo o en un enfriador durante 30 a 60 minutos. A continuación, el contenido se pasó a través de un tamiz manual de malla #40 y luego se recogió todo el material tamizado. El producto fue desaireado al vacío durante no menos de una hora y hasta que no se observaron burbujas de aire. Luego, el producto se encapsuló, se secó e inspeccionó visualmente para eliminar las fugas, las irregularidades, los rellenos insuficientes y la adherencia.

10 Dosificación de animales y extracción de sangre.

Se asignaron nueve perros Beagle machos en tres grupos (3 perros/grupo). Todos los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche antes de la administración oral única con cápsulas de dosis plana de 280 mg. Se recolectó aproximadamente 1.0 mL de sangre entera en un tubo que contenía K₂EDTA a través de las venas yugulares o las venas de las extremidades, excepto que se extrajeron 2 mL de sangre entera de cada perro antes de la dosis. La sangre se invirtió suavemente para asegurar una mezcla uniforme con el anticoagulante. Inmediatamente después de recolectar y mezclar la muestra de sangre, se colocó en hielo húmedo o bolsas de hielo y se centrifugó refrigerada a 4-8 °C durante 10 minutos a aproximadamente 3000 rpm. A continuación, se recolectó el plasma en tubos de 1.5 mL con tapa a presión etiquetados previamente y se almacenó congelado a aproximadamente -80 °C dentro de las dos horas posteriores a la recolección de la muestra. El régimen de dosificación detallado se describe a continuación (Tabla 7).

Tabla 7: Diseño del estudio

Grupo #	Animal #	Artículo de prueba	Formulación	Nivel de dosis (mg)	Cantidad de dosis	Ruta y régimen de dosificación	Horarios de recolección de sangre
1	1001 1002 1003	ON01910.Na	Cápsulas enTRinsic rellenas con polvo	280 mg	1 × 280 mg	PO, una vez al día	Dosis previa*, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 h
2	2001 2002 2003	ON0191 0.Na	Cápsulas enTRinsic rellenas con formulación de pH alto	280 mg	2 × 140 mg	PO, una vez al día	Dosis previa*, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 h
3	3001 3002 3003	ON0191 0.Na	Gelatina blanda	280 mg	1 × 280 mg	PO, una vez al día	Dosis previa*, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 h
Comentarios		*Se extraerán 2 mL de sangre entera de cada perro antes de la dosis para la matriz.					

Determinación de la concentración de fármaco por el método LC-MS/MS

La concentración de fármaco en muestras de plasma se determinó a través de monitoreo de reacciones múltiples (MRM) mediante un ensayo LC-MS/MS validado con un rango de calibración de 10-10000 ng/mL para ON 01910 y 1-1000 ng/mL para su metabolito potencial ON 01500. Brevemente, las muestras se extrajeron mediante el método de precipitación de proteínas utilizando cuatro volúmenes de acetonitrilo. Después de agitación tipo vórtice, las muestras se centrifugaron a 14000 rpm durante 10 minutos. Luego, el sobrenadante se diluyó tres veces más con 20% de ACN /80% de H₂O y se inyectaron 3 µl en el sistema LC/MS/MS AB Sciex API-4000 para su análisis. La fase móvil A (MPA) es acetato de amonio 10 mM en agua y la fase móvil B (MPB) es ácido fórmico al 0.1 % en acetonitrilo. Las muestras se separaron mediante elución isocrática con 55 % de MPB en una columna Hypersil BDS C18 (5 µm, 100 × 2.1 mm). El caudal utilizado fue de 0.25 mL/min y luego se cambió a 0.5 mL/min de 2.6 a 4.4 minutos para el lavado de la columna. El tiempo total del proceso fue de ~5.1 minutos.

35 Resultados

Las concentraciones de ON 01910 después de la dosificación con tres formulaciones orales diferentes se representaron frente al tiempo de dosificación en la Figura 2. Los parámetros farmacocinéticos C_{máx} se calcularon y resumieron en Tabla 8. Los datos mostraron que la exposición al fármaco aumentó ~1.7 veces en

perros que recibieron dosis de cápsulas enTRinsic llenas con una formulación de pH alto en comparación con la forma de dosificación clínica actual sin ajuste de pH en cápsulas blandas. La exposición en cápsulas enTRinsic llenas de polvo de API es muy baja.

Tabla 8. Absorción oral de Rigosertib en perros - Nueva formulación en cápsulas

Dosis - 280 mg; n = 3			
Parámetro	Formulación A, polvo en cápsula	Formulación C, gelatina blanda	Formulación B, nueva formulación de pH ajustado en cápsula
AUC (ng-h/mL)	673.20 ± 457.45	6700.30 ± 354.53	11833.30 ± 2398.17

5

Resumen

El estudio con perros mostró que la formulación oral de las cápsulas enTRinsic llenas con una formulación de pH alto aumentará la exposición al fármaco en aproximadamente 1.7 veces en comparación con la cápsula de gelatina blanda rellena con una formulación sin pH ajustado.

10 Ejemplo 6

Protocolo de tratamiento con concentrado de Rigosertib para perfusión

El concentrado de Rigosertib es una solución concentrada estéril en viales de vidrio sellados y etiquetados, que debe almacenarse entre 2 °C y 8 °C. Justo antes de la dosificación, el concentrado de Rigosertib debe descongelarse y diluirse en cloruro de sodio al 0.9 % para inyección. El Rigosertib reconstituido debe mantenerse a temperatura ambiente y la administración debe comenzar dentro de las 6 horas posteriores a la reconstitución, a través de un puerto o línea central usando una bomba de infusión con un filtro en línea.

15

Las etiquetas de Rigosertib contendrán información para cumplir con los requisitos reglamentarios aplicables. Rigosertib 1800 mg/24 h administrado como una infusión CIV de 72 h los días 1, 2 y 3 de un ciclo de 2 semanas durante los primeros 8 ciclos, y los días 1, 2 y 3 de un ciclo de 4 semanas a partir de entonces. Las bolsas de infusión se deben cambiar cada 24 horas y se debe usar una nueva bolsa de infusión para cada una de las 24 horas siguientes hasta completar el tiempo total de infusión de 72 horas.

20

Cómo suministrarlo

El agente para investigación concentrado de ON 01910.Na, 75 mg/mL está formulado para contener 75 mg de ON 01910.Na por mL (equivalente a 75 mg de Rigosertib sódico por mL) como solución estéril en polietilenglicol 400 (PEG 400) que contiene una pequeña cantidad de hidróxido de sodio para ajustar el pH. El concentrado de ON 01910.Na, 75 mg/mL se envasa en viales de vidrio de un solo uso con tapones de goma revestidos de teflón que contienen 24 mL del producto farmacéutico (1800 mg). Los sitios recibirán cajas que contienen 25 viales de concentrado de ON 01910.Na.

25

Pautas de almacenamiento para el concentrado de ON 01910.Na, 75 mg/mL

Los viales deben almacenarse refrigerados (2° a 8° C) en sus cajas de almacenamiento originales para protegerlos de la luz.

30

Es normal que el contenido de los viales, cuando se almacena correctamente entre 2 °C y 8 °C, parezca estar en estado sólido o líquido. Cuando los viales se calientan a temperatura ambiente en preparación para la dilución, el contenido de los viales debe ser un líquido transparente, de incoloro a amarillento, ligeramente viscoso.

35

Dilución del concentrado de ON 01910.Na para administración

1. El concentrado de ON 01910.Na, 75 mg/mL debe diluirse antes de la administración con cloruro de sodio al 0.9 %, USP.

2. Antes de preparar la dilución, retirar el o los viales del refrigerador y dejarlos reposar a temperatura ambiente durante 30 a 60 minutos, y luego mezclar suavemente el contenido del vial o los viales. Los viales nunca deben calentarse por encima de la temperatura ambiente.

40

3. El concentrado de ON 01910.Na, 75 mg/mL, no contiene conservantes antimicrobianos. Se debe seguir una técnica aséptica estricta para preparar la dilución.

4. Diluir el volumen de concentrado de ON 01910.Na, 75 mg/mL necesarios para la dosis prescrita (véase la Tabla 9) con cloruro de sodio al 0.9 %, concentrar hasta un volumen final de 500 mL en una bolsa de infusión. Se recomienda utilizar bolsas de infusión que no contengan látex ni DEHP. Se recomiendan bolsas que protejan de la luz, si su sitio las mantiene de forma rutinaria.

45

5. Invertir suavemente la bolsa de infusión varias veces para asegurarse de que el concentrado de ON 01910.Na se mezcle completa y uniformemente con el cloruro de sodio al 0.9 %. (La densidad y la viscosidad del vehículo PEG 400 pueden afectar la mezcla).

6. Inspeccionar visualmente la solución para infusión en busca de partículas y decoloración antes de su uso. La solución resultante debe ser transparente e incolora o ligeramente amarilla.

7. Una vez preparada la solución para perfusión, esta es estable durante 30 horas a temperatura ambiente. Por lo tanto, una vez preparada la solución para perfusión, la administración de la perfusión debe comenzar en un plazo de 6 horas. Se debe preparar un nuevo lote de solución para infusión para cada segmento de 24 horas del régimen de infusión continuo de 72 horas y se debe usar una nueva bolsa y equipo de infusión para administración IV cada nuevo lote. Se necesitan tres lotes de infusiones de 500 mL para completar el régimen de 72 horas.

8. Administrar cada infusión de 500 mL durante 24 horas con una bomba de infusión que tenga un software de prevención de errores de medicación para alertar a los operadores y pacientes cuando la bomba funcione fuera de los límites configurados previamente deseados. Las infusiones deben administrarse a través de un equipo de administración con un filtro en línea con un tamaño de poro de entre 0.2 y 1.2 micras.

9. Si hay una pequeña interrupción, se debe reiniciar la infusión para administrar el Rigosertib restante. Es posible que sea necesario aumentar la velocidad de infusión para administrar el resto dentro de las 24 horas, si el sujeto puede tolerar el aumento (es decir, el resto se puede administrar si se encuentra dentro de la ventana de estabilidad de 30 horas). Si sobra una gran cantidad de Rigosertib, debido a una interrupción prolongada, el volumen infundido debe ingresarse en EDC y comenzar la siguiente bolsa (debido a la estabilidad). Se puede preparar una bolsa nueva el día 4 para administrar el Rigosertib omitido.

10. No mezcle otros fármacos con el concentrado de ON 01910.Na en la bolsa para administración IV ni administre otros fármacos al mismo tiempo que ON 01910.Na a través de la misma línea.

Tabla 9

Utilice estos volúmenes para preparar 500 mL de solución de infusión de concentrado de ON 01910.Na para cada infusión de 24 horas.	
Dosis	Volumen (mL) de concentrado de ON 01910.Na, 75 mg/mL
1800 mg/24 h	24
1350 mg/24 h*	18
900 mg/24 h*	12
* Estas dosis deben usarse en caso de que se requieran reducciones de dosis de acuerdo con el protocolo.	

Ejemplo 7

Protocolo de tratamiento usando la cápsula oral de Rigosertib sola y en combinación con azacitidina para reducir la toxicidad urotelial

Se fabricó una cápsula de gelatina blanda de Rigosertib bajo cGMP. La composición del material de relleno de la cápsula se enumera a continuación:

Ingrediente	Cantidad por cápsula (mg)
Rigosertib	280
Polietilenglicol 6000	20
Polietilenglicol 400	673.40
Agua purificada	26.60

La composición del material de la cubierta húmeda es la siguiente:

Ingrediente	Cantidad por cápsula (mg)
Gelatina bovina 150 bloom	42.073
Glicerina	10.664

Ingrediente	Cantidad por cápsula (mg)
Solución de sorbitán sorbitol, NF	14.024
Dióxido de titanio	0.324
Yellow 6 FD&C	0.008
Agua purificada	32.907

Las cápsulas de gelatina blanda de la composición anterior se fabricaron usando un método estándar conocido en la técnica y se usaron en los siguientes estudios.

Resumen de protocolos clínicos:

5 Estudio que compara la administración continua e intermitente

La cápsula de gelatina blanda de Rigosertib se probó en este estudio de fase 2 en pacientes con MDS dependientes de transfusiones de LR (riesgo bajo, intermedio 1 o riesgo bajo de acuerdo con la clasificación IPSS). Las cápsulas (560 mg) se administraron dos veces al día, en ayunas, con un intervalo de aproximadamente 12 horas. La dosis total de fármaco fue de 1120 mg por día. Se probaron varios regímenes de tratamiento:

- Administración continua, es decir, 4 de 4 semanas. 9 pacientes fueron tratados.
- Administración intermitente; es decir, 2 semanas y una semana de descanso. 35 pacientes fueron tratados.

La cohorte de dosificación continua de Rigosertib se interrumpió antes de tiempo debido a la alta cantidad de eventos adversos urinarios (AE). La administración intermitente se toleró mejor que la administración continua, pero el porcentaje de incidencia de eventos adversos urinarios seguía siendo problemático. Por lo tanto, incluso con la administración intermitente, todavía existía la necesidad de un régimen de dosificación mejorado que redujera los eventos adversos urinarios.

Estudio de espaciamiento más corto entre dos dosis: fase II, parte 2 (expansión) (N = hasta 40 pacientes evaluables): Este estudio se realizó en pacientes con MDS de alto riesgo. RAEB-t (anemia refractaria con exceso de blastos en transformación)/LMA no proliferativa fueron elegibles, pero se excluyeron los pacientes con CMML (leucemia mielomonocítica crónica).

El componente de fase II, parte 2 del estudio consistió en 2 cohortes de hasta 40 pacientes evaluables aleatorizados 1:1 en 2 cohortes de hasta 20 pacientes cada una para recibir 1120 mg de Rigosertib durante 24 horas: ya sea 560 mg por la mañana antes del desayuno en ayunas y 560 mg por la tarde, o 840 mg por la mañana antes del desayuno en ayunas y 280 mg por la tarde. La dosis de la tarde en ambas cohortes debe administrarse a las 3:00 p. m. (± 1 h) al menos 2 horas después del almuerzo. Cada cohorte se estratificará entre pacientes sin tratamiento previo con HMA (agentes hipometilantes) y refractarios a HMA.

Tratamientos administrados:

Cada paciente debía completar un diario indicando el día y la hora de la toma del fármaco y registrar diariamente el pH urinario con tira reactiva y la prueba de hematuria microscópica. Onconova suministró Rigosertib en cápsulas de 280 mg y 70 mg (en caso de que se necesiten dosis diferentes). Los pacientes tomaron Rigosertib oral como régimen intermitente (3 semanas de tratamiento, 1 semana de descanso). Rigosertib se administró de forma ambulatoria a menos que el paciente estuviera hospitalizado por otro motivo. La administración oral de Rigosertib precedió a la administración de azacitidina ("AZA") por 7 días. Rigosertib debe tomarse en ayunas dos veces al día. Se indicó a los pacientes que tomaran la dosis de la mañana después de un ayuno nocturno, con el estómago vacío, y que esperaran 1 hora después de la dosis para desayunar. La dosis de la tarde debe tomarse aproximadamente a las 3:00 p. m. (± 1 h) al menos 2 h después del almuerzo, con el estómago vacío, y los pacientes deben esperar 1 h antes de la próxima comida. La dosis de la tarde se tomó entre 6 y 8 horas después de la primera dosis. El agua estaba permitida durante el período de ayuno. Se recomendó una buena hidratación (es decir, al menos 2 litros de agua por día) para todos los pacientes. También se recomendó que los pacientes evacuaran la vejiga antes de acostarse. Si los pacientes analizaban el pH de su orina aproximadamente 2 horas después de la dosis de la mañana y el pH era inferior a 7.5, se sugería que los pacientes tomaran 650 mg de bicarbonato de sodio tres veces al día.

A partir del día 8, se administró AZA mediante inyección SC o infusión IV a una dosis diaria de 75 mg/m² durante 7 días de un ciclo de 28 días.

Criterios de evaluación:

Evaluación de la seguridad: El historial médico, el examen físico, los signos vitales (presión arterial, temperatura, frecuencia respiratoria y pulso), el peso, el ECG estándar de 12 derivaciones, las evaluaciones

de laboratorio y las evaluaciones de toxicidad y AE se controlaron durante todo el estudio. Los eventos adversos urinarios son polaquiuria, urgencia miccional, dolor en las vías urinarias, hematuria y disuria.

Resultados: Los datos en la Tabla 10 demuestran una reducción dramática en la incidencia de eventos adversos urinarios cuando el fármaco se administra con aproximadamente 8 horas de diferencia.

Tabla 10			
Parámetro/ Tratamiento	Agente único Rigosertib Intermitente (2 semanas de tratamiento/1 semana de descanso)	Rigosertib en combinación con AZA. Espaciamiento más corto entre la primera y la segunda dosis	
Dosis y Régimen	560 mg dos veces al día cada 12 horas	560 mg dos veces al día cada 8 horas	840/280 mg dos veces al día cada 8 horas
Incidencia de AE urinarios (% de pacientes)			
Pacientes totales (n)	35	19	18
Grado 1/2	25 (71)	5 (26)	5 (28)
Grado 3	8 (23)	0 (0)	2 (11)

5

Las diversas características y realizaciones de la presente invención, a las que se hace referencia en las secciones individuales anteriores, se aplican, según corresponda, a otras secciones, haciendo los cambios apropiados. En consecuencia, las características especificadas en una sección pueden combinarse con características especificadas en otras secciones, según corresponda.

10

REIVINDICACIONES

1. (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal sódica para su uso en un método de tratamiento de afecciones mediadas por proliferación celular anormal, en donde una primera dosis de 840 mg se administra por vía oral aproximadamente 1-2 horas antes del desayuno y una segunda dosis de 280 mg se administra por vía oral aproximadamente 2 horas después del almuerzo, o una primera dosis de 560 mg se administra aproximadamente 1-2 horas antes del desayuno y una segunda dosis de 280 - 560 mg se administra aproximadamente 2 horas después del almuerzo, en donde dicha afección es un cáncer de tumor sólido.
2. (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal sódica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde a dicho paciente se le administra (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal sódica durante tres semanas seguidas de una semana de descanso y a dicho paciente también se le administra azacitidina a partir del día 8 durante una semana.
3. (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal sódica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho tumor sólido se selecciona del grupo que consiste en cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer de laringe, cáncer de esófago, cáncer de testículos, cáncer de hígado, cáncer de parótida, cáncer de las vías biliares, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de cuello uterino, cáncer de útero, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de tiroides, melanomas, glioblastoma, sarcoma de Kaposi, leiomiomasarcoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal y cáncer de cabeza y cuello.
4. (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal sódica para uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho tumor sólido es cáncer de pulmón de células no pequeñas.
5. (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal sódica para uso en un método de tratamiento de afecciones mediadas por proliferación celular anormal, en donde una primera dosis de 840 mg se administra por vía oral aproximadamente 1-2 horas antes del desayuno y una segunda dosis de 280 mg se administra por vía oral aproximadamente de 6 a aproximadamente 8 horas después de la primera dosis en ayunas, o una primera dosis de 560 mg se administra aproximadamente de 1-2 horas antes del desayuno y una segunda dosis de 280 - 560 mg se administra aproximadamente de 6 a aproximadamente 8 horas después de la primera dosis en ayunas, en donde dicha afección es un cáncer de tumor sólido.
6. (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal sódica para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde a dicho paciente se le administra (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal sódica durante tres semanas seguidas de una semana de descanso y a dicho paciente también se le administra azacitidina a partir del día 8 durante una semana.
7. (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal sódica para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicho tumor sólido se selecciona del grupo que consiste en cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer de laringe, cáncer de esófago, cáncer de testículos, cáncer de hígado, cáncer de parótida, cáncer de vías biliares, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de cuello uterino, cáncer de útero, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de tiroides, melanomas, glioblastoma, sarcoma de Kaposi, leiomiomasarcoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal y cáncer de cabeza y cuello.
8. (E)-2,4,6-trimetoxiestiril-3-[(carboximetil)amino]-4-metoxibencilsulfona, sal sódica para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicho tumor sólido es cáncer de pulmón de células no pequeñas.

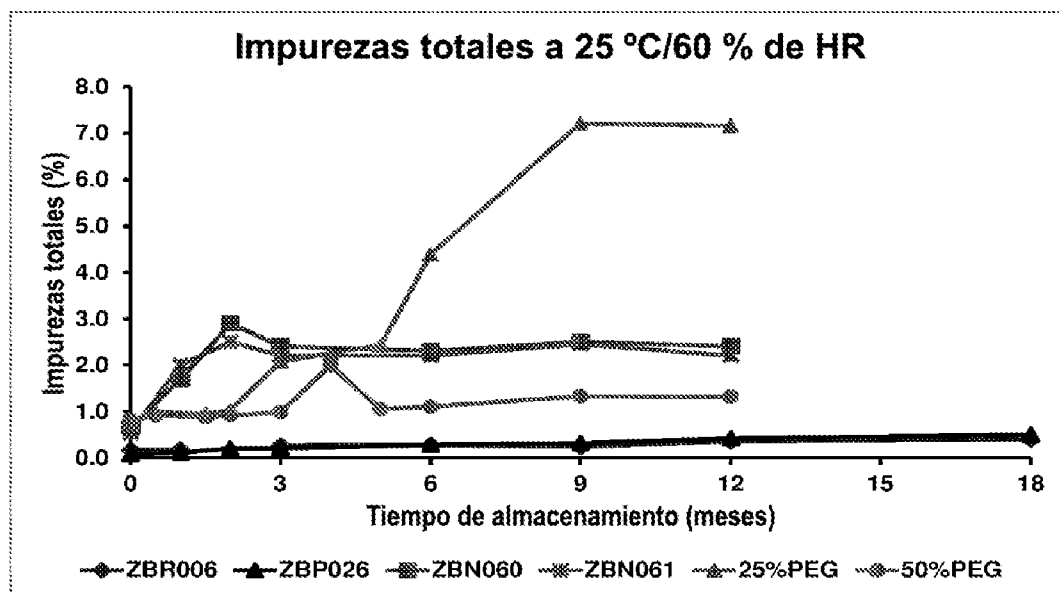


Figura 1. Las impurezas totales (%) entre diferentes lotes en condiciones de almacenamiento de 25 °C/60 % de HR

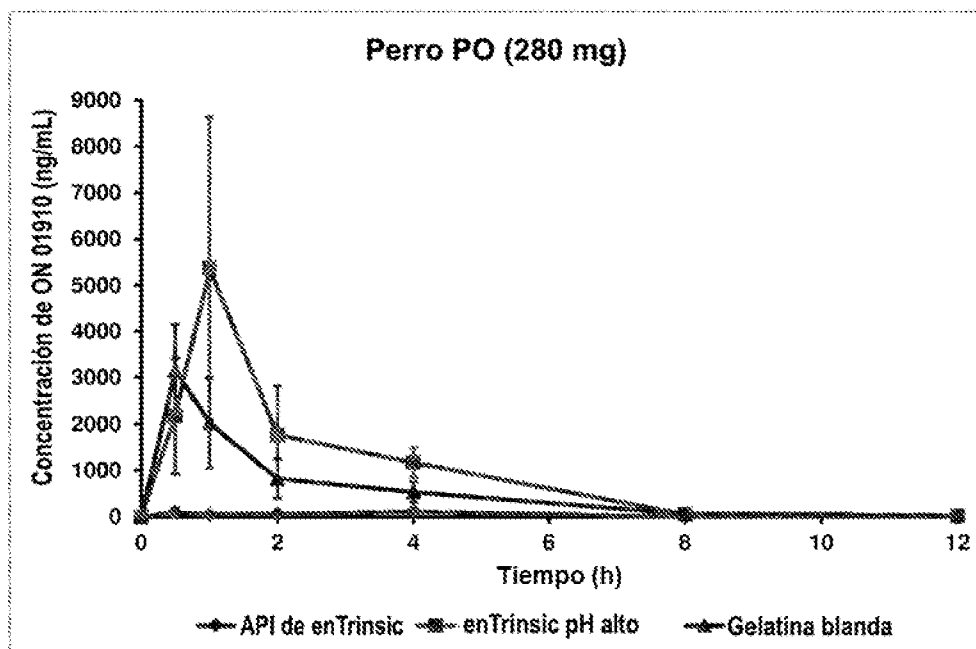


Figura 2. Concentración de ON 01910 en plasma de perro después de dosificación oral con tres diferentes formulaciones