

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 041**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/427** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/22** (2006.01)  
**A61K 9/50** (2006.01)  
**A61K 47/30** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.09.2021** **PCT/CN2021/116194**  
87 Fecha y número de publicación internacional: **10.03.2022** **WO22048592**  
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2021** **E 21863656 (1)**  
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2024** **EP 4062913**

54 Título: **Formulación oral sólida de utidelona**

30 Prioridad:

**02.09.2020 CN 202010910072**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.10.2024**

73 Titular/es:

**BEIJING BIOSTAR PHARMACEUTICALS CO., LTD. (50.0%)**  
**Suite 310, Building 3 ,No. 88 Kechuang 6th Street**  
**Beijing 101111, CN y**  
**CHENGDU BIOSTAR PHARMACEUTICALS, LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**TANG, LI;**  
**ZHANG, CHUAN y**  
**QIU, RONGGUO**

74 Agente/Representante:

**FERNÁNDEZ POU, Felipe**

ES 2 981 041 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

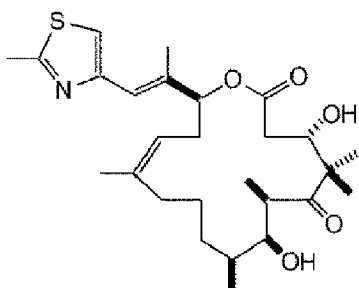
Formulación oral sólida de utidelona

5 Campo técnico

La presente solicitud pertenece al campo farmacéutico, y se relaciona específicamente con una formulación oral sólida de utidelona y su uso.

10 Antecedentes de la invención

La utidelona es una clase de derivados de epotilona que pertenecen a macrólidos y metabolitos secundarios producidos por *Sorangium Cellulosum* modificado genéticamente. Los estudios han demostrado que las epotilonas tienen el mismo mecanismo farmacológico que el paclitaxel, que ejerce un efecto antitumoral al inhibir la despolimerización de la tubulina. El nombre químico de la utidelona es 4,8-dihidroxi-5,5,7,9,13-pentametil-16-[1-metil-2-(2-metil-tiazol-4-il)-vinil]-hexadecoxetano-13-en-2,6-ona lactona con la estructura química que se muestra a continuación:



20

Inyección de utidelona (nombre comercial: 优替帝™), contenido 5 ml: 50 mg, perfusión intravenosa durante aproximadamente 1,5 horas, dosis de 30-40 mg/m<sup>2</sup>/día, administrada una vez al día durante 5 días consecutivos, 21 días como ciclo de tratamiento, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable. La inyección de utidelona debe diluirse con solución salina normal para inyección (la concentración final de utidelona es de 0,2 mg/ml a 0,5 mg/ml) antes de su uso. Se usa para tratar pacientes con cáncer de mama avanzado, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, cáncer de hígado y otros tumores sólidos.

30

La utidelona es fácilmente soluble en etanol, metanol, acetato de etilo y cloroformo, pero es insoluble en agua. La solubilidad saturada en agua es menor que 1 µg/ml, por lo que es difícil desarrollar una formulación oral con una biodisponibilidad adecuada. En la actualidad, los antineoplásicos de epotilona comercializados, como la inyección de utidelona y la inyección de ixabepilona, etc., en todos los que se usan solventes no acuosos como etanol y aceite de ricino polioxilado como solventes, se diluyen con inyección de cloruro de sodio para su administración mediante perfusión intravenosa. Dado que el aceite de ricino polioxilado es una sustancia alergénica fuerte, se debe administrar un tratamiento antialérgico antes de la administración intravenosa, lo que reduce la aceptación de este tipo de fármaco en el uso clínico, aumenta las reacciones adversas de los pacientes y limita su aplicación clínica.

35

Las formulaciones orales sólidas de compuestos de epotilona son raras, y normalmente se usan formulaciones farmacéuticas para inyección intravenosa para administración oral, tales como las descritas en la Patente CN 101112373. Los compuestos de epotilona son propensos a la degradación por apertura de anillo en estado de solución y cristalizan debido a su poca solubilidad en el organismo, por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas que contienen compuestos de epotilona en forma de solución para administración oral generalmente tienen poca estabilidad, alta irritación y baja biodisponibilidad, por tanto, no son farmacéuticamente factibles. Por lo tanto, existe un consenso de la industria para desarrollar una formulación oral con alta biodisponibilidad y alta estabilidad del fármaco.

45

Lam et al. 2011 (*Cancer Chemother Pharmacol* (2012), 69: 523-531) se relaciona con un estudio de fase I de aumento de dosis de la epotilona KOS-1584. KOS-1584 se administra por vía intravenosa en el estudio.

50

El documento US 2006/134214 se refiere a perlas con recubrimiento entérico que comprenden epotilona o análogos de epotilona, y una cápsula que comprende una multitud de tales perlas. Las perlas explicadas comprenden un recubrimiento entérico.

55

El documento US 2019/070152 se refiere a preparaciones farmacéuticas que comprenden una epotilona desepoxiada y su uso en el tratamiento de tumores. Las preparaciones farmacéuticas explicadas son formulaciones líquidas.

## Compendio

5 La invención se define por las reivindicaciones. Cualquier materia que se encuentre fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con fines informativos.

10 Para resolver los problemas mencionados anteriormente, la presente solicitud proporciona una formulación oral en la que se usa utidelona como principio activo y un método de preparación de esta. La formulación oral de la presente solicitud tiene una alta biodisponibilidad y una buena estabilidad física y química, lo que permite administrar dicho principio activo por vía oral, mejorando el cumplimiento de la medicación y eliminando la fuerte reacción alérgica causada por la administración de aceite de ricino polioxilado mediante inyección.

15 Las formulaciones orales de la presente solicitud no solo mejoran eficazmente la solubilidad de la utidelona, sino que también resuelven la estabilidad *in vivo* e *in vitro* de la utidelona, mejoran significativamente la biodisponibilidad de la formulación y establecen un procedimiento para preparar el fármaco adecuado para la producción industrializada a gran escala. Asimismo, los datos han demostrado que la disolución y la biodisponibilidad de las formulaciones orales sólidas de la presente solicitud son buenas.

20 Según un aspecto, la presente solicitud proporciona una formulación oral sólida que comprende utidelona, o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptable de esta como principio activo y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la formulación es una cápsula de microgránulos que encapsula microgránulos, o un comprimido preparado mediante compresión de microgránulos, en donde los microgránulos son núcleos de gránulos recubiertos con una capa de recubrimiento que comprende el principio activo y dicho excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un excipiente farmacéutico hidrófilo, un excipiente farmacéutico de liberación sostenida y opcionalmente un tensioactivo, y en donde la proporción del principio activo al excipiente farmacéuticamente aceptable está en el intervalo de 1:1 a 1:30.

30 En general, los fármacos poco solubles pueden mejorar su solubilidad reduciendo el tamaño de partícula del API, preparando dispersiones sólidas con vehículos hidrófilos y añadiendo tensioactivos, etc., mejorando de ese modo la biodisponibilidad de los fármacos. Debido a la extremadamente poca solubilidad en agua de utidelona, es difícil obtener una disolución ideal del fármaco mediante los medios generales mencionados anteriormente, como reducir el tamaño de partícula del fármaco y añadir tensioactivos. Por lo tanto, es muy desafiante y creativo obtener formulaciones orales con buena estabilidad física y química y mayor solubilidad y biodisponibilidad oral de la utidelona.

40 La formulación sólida oral que contiene utidelona de la presente solicitud contiene API (es decir, principio activo: utidelona o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptable de esta) y excipientes farmacéuticos. La formulación oral contiene: 1) utidelona o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptable de esta; 2) al menos un excipiente farmacéutico hidrófilo; 3) al menos un excipiente farmacéutico de liberación sostenida; y 4) opcional al menos un tensioactivo.

45 La presente solicitud no solo es aplicable a la utidelona, sino también a sus sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables.

50 Según algunas realizaciones, la formulación oral sólida de la presente solicitud, por ejemplo, en forma de una cápsula de microgránulos, puede contener: 1) utidelona o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptable de esta; 2) al menos un excipiente farmacéutico hidrófilo; 3) al menos un excipiente farmacéutico de liberación sostenida; y 4) al menos un tensioactivo.

En la formulación oral de la presente solicitud, la proporción de utidelona a los excipientes farmacéuticos está en el intervalo de 1:1 a 1:30, preferiblemente de 1:5 a 1:20.

55 Los gránulos en una cápsula de microgránulos de la presente solicitud incluyen un núcleo de píldora (es decir, núcleos de píldora) y una capa de recubrimiento que contiene el fármaco. El núcleo de la píldora, por ejemplo, puede ser un excipiente farmacéutico circular u ovalado con un tamaño de partícula de 100 µm a 1000 µm. El material de soporte usado para comprimidos o núcleos de píldoras se denomina generalmente material de núcleo de píldoras, tal como sacarosa, almidón, lactosa, celulosa microcristalina, manitol y polímeros biodegradables, etc.

60 La cápsula o comprimido de microgránulos contiene aproximadamente del 2 % al 10 % (p/p) de utidelona, aproximadamente del 30 % al 70 % (p/p) de excipientes farmacéuticos y aproximadamente del 20 % al 60 % (p/p) de material del núcleo de gránulos, calculado en base al peso total de los gránulos o comprimidos. Preferiblemente, cada cápsula puede contener de 5-30 mg de utidelona, y cada comprimido puede contener aproximadamente de 5-20 mg de utidelona.

Los núcleos de píldora usados en la preparación de microgránulos para la formulación oral de la presente solicitud se seleccionan de núcleos de píldora hechos de sacarosa, almidón y celulosa microcristalina, etc., y es preferible el núcleo de píldora de sacarosa. El diámetro del núcleo de la píldora es de 0,2 mm a 1,5 mm, preferiblemente de 0,4 mm a 1,0 mm. El tamaño de partícula de los gránulos recubiertos con fármaco es de 0,5-1,5 mm.

Los excipientes farmacéuticos hidrófilos en las formulaciones orales (tales como cápsulas de microgránulos) de la presente solicitud se seleccionan de uno de povidona, hipromelosa, manitol, lactosa, sacarosa, poloxámero, alcohol polivinílico, etc. o sus mezclas, por ejemplo, seleccionados entre hipromelosa, povidona y poloxámero de baja viscosidad.

Los excipientes farmacéuticos de liberación sostenida en las formulaciones orales (tales como cápsulas de microgránulos) de la presente solicitud se seleccionan de uno de povidona, hipromelosa, polietilenglicol, etilcelulosa, acetato de polivinilacetato dietilamina, acetato-succinato de hipromelosa, copolímero de acetato y metacrilato, acetato de celulosa, metilcelulosa, resina poliacrílica, ftalato de polivinilo, ftalato de celulosa y ftalato de hipromelosa, o sus mezclas, tales como las seleccionadas del grupo que consiste en hipromelosa de alta viscosidad, polietilenglicol de alta viscosidad, etilcelulosa y acetato de celulosa.

El tensioactivo en la formulación oral de la presente solicitud (tal como una cápsula de microgránulos) se selecciona de uno de polisorbato, aceite de ricino polioxilado, laurilsulfato de sodio, colato, glicérido de ácido graso, sorbitán, éster de ácido graso de polioxietileno, éter de alcohol graso de polioxietileno y poloxámero, o sus mezclas. El preferido es el aceite de ricino polioxilado y el segundo preferido es el polisorbato o poloxámero.

Según una realización, la presente solicitud proporciona una formulación oral sólida, tal como una cápsula de microgránulos, en que se usa utidelona como principio activo y aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40), hipromelosa de baja viscosidad (tal como E50) e hipromelosa de alta viscosidad (como K100) como excipientes farmacéuticos, y sacarosa como núcleo de la píldora.

Las cápsulas de microgránulos que contienen utidelona se pueden preparar de la siguiente manera: disolviendo utidelona y los excipientes en un solvente, que luego se recubre sobre los núcleos de las píldoras para preparar microgránulos y finalmente se encapsula en cápsulas o se comprime en comprimidos. Este método de preparación resuelve el problema de la poca solubilidad en agua de la utidelona, que da lugar a poca biodisponibilidad del fármaco de la preparación farmacéutica preparada mediante tecnología de dispersión sólida que tiene defectos tales como la recristalización *in vitro* e *in vivo*. Mientras tanto, la formulación oral de la presente solicitud no necesita controlar estrictamente el tamaño de partícula y la forma cristalina del API para garantizar la estabilidad del procedimiento de preparación. La generación de polvo en el procedimiento de producción es baja y puede cerrarse completamente para su preparación para reducir los riesgos laborales y otras ventajas. La utidelona existe en forma amorfa o molecular en la preparación sólida oral.

La formulación oral mencionada anteriormente que contiene utidelona y su procedimiento de preparación tienen al menos una de las siguientes características:

1) La formulación oral contiene al menos un excipiente farmacéutico hidrófilo para mejorar la solubilidad del fármaco.

2) La formulación oral contiene excipientes farmacéuticos de liberación sostenida para inhibir la tasa de liberación del fármaco en la dispersión sólida preparada con excipientes farmacéuticos hidrófilos, reduciendo de ese modo la concentración sobresaturada del fármaco e inhibiendo la recristalización del fármaco en el organismo.

3) La formulación oral puede contener uno o más tensioactivos para inhibir aún más la recristalización del fármaco *in vitro* e *in vivo*, y también desempeñar un cierto papel plastificante en el procedimiento de preparación de los gránulos para aumentar la dureza de los microgránulos terminados.

4) Durante el procedimiento de preparación, la utidelona debe disolverse primero en un solvente orgánico o una mezcla de solventes orgánicos o una mezcla de solventes orgánicos y agua.

5) Durante el procedimiento de preparación, la utidelona disuelta en un solvente orgánico o una mezcla de solventes orgánicos o una mezcla de solventes orgánicos y agua debe mezclarse con excipientes farmacéuticos hidrófilos y/o excipientes farmacéuticos de liberación sostenida y/o tensioactivos, y otros excipientes farmacéuticos opcionales para cosecado para preparar una dispersión sólida con mayor solubilidad o microgránulos con mayor solubilidad y propiedades de liberación sostenida.

El solvente orgánico mencionado anteriormente es un solvente orgánico farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en etanol, metanol, acetato de etilo, acetona, diclorometano, cloroformo y similares. Por ejemplo, etanol, metanol, acetato de etilo o acetona, o una mezcla de los dos o más solventes

mencionados anteriormente mezclados en cualquier relación.

El procedimiento de cosecado mencionado anteriormente es principalmente un procedimiento de recubrimiento en lecho fluidizado, un procedimiento de secado por pulverización, un procedimiento de secado al vacío a presión reducida, un secado por calentamiento, un procedimiento de liofilización y otros procedimientos de secado.

La formulación oral de la presente solicitud, que es adecuada para pacientes humanos (o animales), incluye preparaciones sólidas tales como cápsulas blandas y duras, comprimidos o microgránulos tales como cápsulas de microgránulos.

La dosis diaria y la frecuencia de administración pueden basarse en formulaciones unitarias disponibles comercialmente, y la dosis diaria de las formulaciones orales de la presente solicitud se puede obtener administrando formulaciones de media unidad, una sola unidad o más unidades.

Según otro aspecto, la formulación de la presente solicitud es para uso en un método de tratamiento de cánceres humanos o de animales. Como se usa en el presente documento, cánceres se refiere a diversas formas de cánceres, y tumores se refiere a tumores sólidos, incluyendo cáncer de mama, tumores de pulmón, tumores del tubo digestivo, tumores linfoides, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, tumores ginecológicos, cáncer de hígado, tumores de cabeza y cuello, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer de colon y cáncer de estómago.

#### Definición de términos

Los excipientes farmacéuticos se refieren a los excipientes y aditivos usados en la formulación o producción de medicamentos. Son sustancias distintas de los principios activos que han sido razonablemente evaluadas en términos de seguridad y se incluyen en formulaciones farmacéuticas.

El núcleo de la píldora (o llamado núcleo de gránulo) es un patrón inicial necesario para la preparación de la producción de liberación sostenida de la matriz.

Los excipientes farmacéuticos hidrófilos se refieren a excipientes farmacéuticos que tienen una fuerte afinidad por el agua, pueden atraer moléculas de agua o son fácilmente solubles en agua. Los excipientes farmacéuticos de liberación sostenida se refieren a los materiales que pueden liberar el fármaco lentamente para prolongar el tiempo de acción del fármaco, que pueden usarse para preparar medicamentos, por ejemplo, microcápsulas, que pueden transportar el fármaco y liberarlo lentamente.

La hipromelosa de baja viscosidad se refiere a hipromelosa con una viscosidad de <80 mPa.S. Por ejemplo, hipromelosa E5, E3, E15, E50, K3, etc.

Hipromelosa de alta viscosidad se refiere a hipromelosa con una viscosidad de ≥80 mPa.S. Por ejemplo, hipromelosa K100LV, K100M, K100LVP, K4M, E4M, E4MP, K100MP, etc.

Polietilenglicol de alta viscosidad se refiere a polietilenglicol con un peso molecular de >1000, tal como PEG1000, PEG2000, PEG4000, PEG8000, etc.

La presente solicitud tiene las siguientes ventajas;

1. La biodisponibilidad de la formulación oral de la presente solicitud es alta, incluso hasta más del 55 %.

2. No es necesario controlar estrictamente el tamaño de partícula y la forma cristalina del API como en el procedimiento de preparación de formulaciones sólidas orales convencionales. Después de disolver el principio activo en un solvente orgánico soluble, se pulveriza sobre el núcleo de la píldora en blanco mediante un procedimiento de recubrimiento, y la utidelona en el microgránulo obtenido después del secado existe en el microgránulo o en polvo en estados amorfos y moleculares y tiene cierta estabilidad.

3. El procedimiento de preparación de la formulación oral de la presente solicitud podrá adoptar un procedimiento de moldeo integrado. En el procedimiento de preparación, se adopta básicamente una operación cerrada, que puede evitar eficazmente los riesgos de exposición ocupacional causados por compuestos citotóxicos.

4. El rendimiento total de la formulación oral de la presente solicitud alcanza más del 90 %, que es mucho mayor que el rendimiento total de materiales de preparaciones sólidas orales convencionales.

5. El principio activo de utidelona en la formulación oral sólida de la presente solicitud existe en forma amorfa o molecular, en lugar de en forma cristalina.

# Descripción de los dibujos

- Figura 1: Perfil de disolución de la formulación oral del Ejemplo 1.
- Figura 2: Perfil de disolución de la formulación oral del Ejemplo 2.
- Figura 3: Perfil de disolución de la formulación oral del Ejemplo 3.
- Figura 4: Perfil de disolución de la formulación oral del Ejemplo 4.
- Figura 5A: Perfil de disolución de la formulación oral del Ejemplo 5-A.
- Figura 5B: Perfil de disolución de la formulación oral del Ejemplo 5-B.
- Figura 6: Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de la inyección de utidelona.
- Figura 7: Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de las cápsulas de utidelona del Ejemplo 1.
- Figura 8: Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de inyección de utidelona.
- Figura 9: Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo de las cápsulas de utidelona del Ejemplo 5-A.
- Figura 10: Patrón de difracción de rayos X de una forma cristalina de utidelona.
- Figura 11: Patrón de difracción de rayos X de la forma amorfa de utidelona.
- Figura 12: Patrón de difracción de rayos X de los excipientes farmacéuticos (principios inactivos) usados en las cápsulas de utidelona preparadas en el Ejemplo 5-A.
- Figura 13A: Patrón de difracción de rayos X del contenido de las cápsulas de utidelona (almacenadas a temperatura ambiente) preparadas en el Ejemplo 5-A.
- Figura 13B: Cromatograma de HPLC del contenido de las cápsulas de utidelona (almacenadas a temperatura ambiente) preparadas en el Ejemplo 5-A.

## Realizaciones

La presente solicitud se describe con más detalle a continuación junto con ejemplos.

## Material

La utidelona usada en las formulaciones de los siguientes ejemplos la fabricó Chengdu Huahao Zhongtian Pharmaceutical Co., Ltd., y los estándares de implementación de todos los excipientes son la aprobación nacional o la edición 2020 de la Farmacopea China. Entre ellos, el aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40) fabricado por BASF China Co., Ltd., la hipromelosa E50 fabricada por Rohm and Haas, la hipromelosa K100 fabricada por Rohm and Haas, los núcleos de las píldoras (sacarosa) fabricados por Shanghai Colorcon Coating y las cápsulas de hipromelosa vacantes fabricadas por Suzhou Capsule Co., Ltd. Sin embargo, los excipientes usados en las formulaciones sólidas orales de los siguientes ejemplos no están limitados por el fabricante.

### Ejemplo 1: Formulaciones sólidas orales de utidelona

| Material                                            | Cantidad (formulación 1) | Cantidad (formulación 2) |
|-----------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Utidelona                                           | 15 g                     | 15 g                     |
| Povidona K30                                        | 155 g                    | 110 g                    |
| Aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40) | 30 g                     | 30 g                     |
| Hipromelosa E5                                      | 0                        | 45 g                     |

| Material          | Cantidad (formulación 1) | Cantidad (formulación 2) |
|-------------------|--------------------------|--------------------------|
| Esferas de azúcar | 100 g                    | 100 g                    |
| etanol anhidro    | 2800 g                   | 2800 g                   |
| agua purificada   | 1200 g                   | 1200 g                   |

- 5 Tome la cantidad indicada de utidelona, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40) y povidona K30 en un vaso de precipitados para disolverlos con la cantidad de etanol anhidro, y luego añada la cantidad de agua purificada y mezcle bien o añada lentamente la solución acuosa de hipromelosa E5 y agite durante aproximadamente alrededor de 1 hora para mezclar bien. La solución acuosa de hipromelosa E5 se obtiene
- 10 añadiendo la cantidad indicada de hipromelosa E5 a la cantidad de agua purificada mientras se agita para disolverla. En la máquina multifuncional de granulación y recubrimiento, se añade la cantidad indicada de núcleo de píldora y se recubre con la solución que contiene fármaco obtenida anteriormente. Después de recubrirlos, secarlos completamente y descargarlos, los gránulos obtenidos se envasan en cápsulas. Cada cápsula se llena con una cantidad de 10-30 mg de utidelona.

#### Prueba de disolución

- 15 La muestra de prueba fueron cápsulas que contenían 20 mg de utidelona. según el Método 1 de determinación de disolución y liberación del Apéndice 0931 de la edición 2020 de la "Farmacopea China", se añadieron cápsulas a una canasta giratoria a una velocidad de rotación de 100 rpm, en el medio de disolución de 900 ml de tampón de fosfato con pH 6,8. La liberación se determinó mediante cromatografía líquida de alta resolución, con una columna cromatográfica C18, acetonitrilo:agua = (65:35) como fase móvil, a 30 °C de temperatura de la columna, detectada a una longitud de onda de 250 nm. El perfil de disolución se muestra en la Figura 1.

- 20 Usando el material portador hidrófilo como dispersante sólido, después de que el portador y la utidelona se prepararan en una dispersión sólida, aunque la solubilidad del fármaco mejoró significativamente, el fármaco disuelto era propenso a la recristalización en el organismo, reduciendo de ese modo la biodisponibilidad del fármaco. La biodisponibilidad en el beagle de este ejemplo fue del 29 %.

- 25 Ejemplo 2: Formulaciones sólidas orales de utidelona

| Material                                            | Cantidad |
|-----------------------------------------------------|----------|
| Utidelona                                           | 15 g     |
| Aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40) | 30 g     |
| Hipromelosa E5                                      | 155 g    |
| Esferas de azúcar                                   | 100 g    |
| Etilcelulosa                                        | 11g      |
| polietilenglicol 400                                | 15 g     |
| etanol anhidro                                      | 2800 g   |
| agua purificada                                     | 1200 g   |

- 30 Tome la cantidad indicada de utidelona y aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40) en un vaso de precipitados para disolverlos con la cantidad de etanol anhidro, y luego añada lentamente solución acuosa de hipromelosa E5 y agite durante aproximadamente alrededor de 1 hora para mezclar bien. La solución acuosa de hipromelosa E5 se obtiene añadiendo la cantidad indicada de hipromelosa E5 a la cantidad de agua purificada mientras se agita para disolverla. En la máquina multifuncional de peletización y recubrimiento, se añade la cantidad indicada de núcleo de píldora y se recubre con la solución obtenida anteriormente. Después
- 35 de recubrirlo, secarlo completamente y descargarlo para generar gránulos conteniendo el fármaco.

Tome 11 g de etilcelulosa y 1,5 g de polietilenglicol 400 en un vaso de precipitados para disolverlos con 175 ml de etanol absoluto y luego añada agua para diluir a 250 ml para obtener una solución de recubrimiento de liberación controlada. Los gránulos que contienen fármaco se recubren con la solución de recubrimiento de liberación controlada en lecho fluidizado y el peso del recubrimiento aumenta aproximadamente un 4 %.

- 5 Después de recubrirlo, envejecer a 40 °C durante más de 2 horas para obtener gránulos de liberación sostenida de utidelona que luego se llenan en cápsulas.

#### Prueba de disolución

- 10 La muestra de prueba fueron cápsulas que contenían 20 mg de utidelona. Según el Método 1 de determinación de disolución y liberación del Apéndice 0931 de la edición 2020 de la "Farmacopea China", se añadieron cápsulas a una canasta giratoria a una velocidad de rotación de 100 rpm, en el medio de disolución de 900 ml de tampón de fosfato con pH 6,8. La liberación se determinó mediante cromatografía líquida de alta resolución, con una columna cromatográfica C18, acetonitrilo:agua = (65:35) como fase móvil, a 30 °C de temperatura de la columna, detectada a una longitud de onda de 250 nm. El perfil de disolución se muestra en la Figura 2.

#### Ejemplo 3

##### Formulaciones sólidas orales de utidelona

20

| Material                                            | Cantidad |
|-----------------------------------------------------|----------|
| Utidelona                                           | 15 g     |
| Aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40) | 30 g     |
| Hipromelosa E50                                     | 80 g     |
| Hipromelosa K100                                    | 25 g     |
| Esferas de azúcar                                   | 100 g    |
| etanol anhidro                                      | 3000 g   |
| agua purificada                                     | 1400 g   |

Tome la cantidad indicada de utidelona y aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40) en un vaso de precipitados para disolverlos con la cantidad de etanol anhidro, y luego añada lentamente solución acuosa de hipromelosa y agite durante aproximadamente alrededor de 1 hora para mezclar bien. La solución acuosa de hipromelosa se obtiene añadiendo la cantidad indicada de hipromelosa E50 e hipromelosa K100 a la cantidad de agua purificada mientras se agita para disolverla. En la máquina multifuncional de peletización y recubrimiento, se añade la cantidad indicada de núcleo de píldora y se recubre con la solución obtenida anteriormente. Después de recubrirlo, secarlo completamente y descargarlo para generar gránulos conteniendo el fármaco.

25

30

#### Prueba de disolución

La muestra de prueba fueron cápsulas que contenían 20 mg de utidelona. según el Método 1 de determinación de disolución y liberación del Apéndice 0931 de la edición 2020 de la "Farmacopea China", se añadieron cápsulas a una canasta giratoria a una velocidad de rotación de 100 rpm, en el medio de disolución de 900 ml de tampón de fosfato con pH 6,8. La liberación se determinó mediante cromatografía líquida de alta resolución, con una columna cromatográfica C18, acetonitrilo:agua = (65:35) como fase móvil, a 30 °C de temperatura de la columna, detectada a una longitud de onda de 250 nm. El perfil de disolución se muestra en la Figura 3.

35

#### Ejemplo 4

##### Formulaciones sólidas orales de utidelona

| Material  | Cantidad |
|-----------|----------|
| Utidelona | 15 g     |

| Material                                            | Cantidad |
|-----------------------------------------------------|----------|
| Aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40) | 30 g     |
| Hipromelosa E50                                     | 95 g     |
| Etilcelulosa                                        | 10 g     |
| Esferas de azúcar                                   | 100 g    |
| etanol anhidro                                      | 2800 g   |
| agua purificada                                     | 1200 g   |

- 5 Tome la cantidad indicada de utidelona y aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40) y etilcelulosa en un vaso de precipitados para disolverlos con la cantidad de etanol anhidro, y luego añada lentamente solución acuosa de hipromelosa y agite durante aproximadamente alrededor de 1 hora para mezclar bien. La solución acuosa de hipromelosa se obtiene añadiendo la cantidad indicada de hipromelosa E50 a la cantidad de agua purificada mientras se agita para disolverla. En la máquina multifuncional de peletización y recubrimiento, se añade la cantidad indicada de núcleo de píldora y se recubre con la solución obtenida anteriormente. Después de recubrirlos, secarlos completamente y descargarlos, se obtienen gránulos que contienen el fármaco, que luego se llenan en cápsulas.

10

#### Prueba de disolución

- 15 La muestra de prueba fueron cápsulas que contenían 20 mg de utidelona. Según el Método 1 de determinación de disolución y liberación del Apéndice 0931 de la edición 2020 de la "Farmacopea China", se añadieron cápsulas a una canasta giratoria a una velocidad de rotación de 100 rpm, en el medio de disolución de 900 ml de tampón de fosfato con pH 6,8. La liberación se determinó mediante cromatografía líquida de alta resolución, con una columna cromatográfica C18, acetonitrilo:agua = (65:35) como fase móvil, a 30 °C de temperatura de la columna, detectada a una longitud de onda de 250 nm. El perfil de disolución se muestra en la Figura 4.

#### 20 Ejemplo 5-A

##### Formulaciones sólidas orales de utidelona

| Material                                                      | Cantidad            |
|---------------------------------------------------------------|---------------------|
| Utidelona                                                     | 15 g                |
| Aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40)           | 30 g                |
| Hipromelosa E50                                               | 60 g                |
| Hipromelosa K100                                              | 45 g                |
| Esferas de azúcar                                             | 100 g               |
| etanol anhidro*                                               | 3000 g              |
| agua purificada*                                              | 1400 g              |
| Cápsulas de hipromelosa vacantes                              | según sea necesario |
| *: Solvente usado en el procedimiento y finalmente eliminado. |                     |

- 25 Tome la cantidad indicada de utidelona y aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40) y etilcelulosa en un vaso de precipitados para disolverlos con la cantidad de etanol anhidro, y luego añada lentamente solución acuosa de hipromelosa y agite durante aproximadamente alrededor de 1 hora para mezclar bien. La solución

- acuosa de hipromelosa se obtiene añadiendo la cantidad indicada de hipromelosa E50 y K100 a la cantidad de agua purificada mientras se agita para disolverla. En la máquina multifuncional de peletización y recubrimiento, se añade la cantidad indicada de núcleo de píldora y se recubre con la solución obtenida anteriormente. Después de recubrirlos, secarlos completamente y descargarlos, se obtienen gránulos que contienen el fármaco, que luego se llenan en cápsulas.

#### Prueba de disolución

- La muestra de prueba fueron cápsulas que contenían 20 mg de utidelona. Según el Método 1 de determinación de disolución y liberación del Apéndice 0931 de la edición 2020 de la "Farmacopea China", se añadieron cápsulas a una canasta giratoria a una velocidad de rotación de 100 rpm, en el medio de disolución de 900 ml de tampón de fosfato con pH 6,8. La liberación se determinó mediante cromatografía líquida de alta resolución, con una columna cromatográfica C18, acetonitrilo:agua = (65:35) como fase móvil, a 30 °C de temperatura de la columna, detectada a una longitud de onda de 250 nm. El perfil de disolución se muestra en la Figura 5A. Las características de disolución *in vitro* de las muestras preparadas cumplían con los objetivos esperados. Se disolvieron aproximadamente un 57 % a los 30 minutos y aproximadamente un 99 % a los 60 minutos, y ni hubo ruptura ni se produjo una liberación incompleta.

#### Ejemplo 5-B

El método de preparación y el método de prueba de disolución de la cápsula de microgránulos en este ejemplo son los mismos que los del Ejemplo 5-A.

| Material                                            | Cantidad            |
|-----------------------------------------------------|---------------------|
| Utidelona                                           | 15 g                |
| Aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40) | 30 g                |
| Hipromelosa E50                                     | 80 g                |
| Hipromelosa K100                                    | 30 g                |
| Esferas de azúcar                                   | 100 g               |
| etanol anhidro*                                     | 2500 g              |
| agua purificada*                                    | 2000 g              |
| Cápsulas de hipromelosa vacantes                    | según sea necesario |

- Los perfiles de disolución se muestran en la Figura 5B, mostrando una buena uniformidad de liberación para cápsulas preparadas en múltiples lotes (como se muestra en la Figura 5B).

#### Ejemplo 6

- Formulaciones sólidas orales de utidelona

| Material                                            | Cantidad |
|-----------------------------------------------------|----------|
| Utidelona                                           | 15 g     |
| Aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40) | 30 g     |
| Hipromelosa E50                                     | 60 g     |
| Hipromelosa K100                                    | 45 g     |
| Esferas de azúcar                                   | 75 g     |

| Material        | Cantidad |
|-----------------|----------|
| Povidona K30    | 50 g     |
| lactosa         | 125 g    |
| polvo de talco  | 5 g      |
| etanol anhidro  | 3000 g   |
| agua purificada | 1400 g   |

- 5 Tome la cantidad indicada de utidelona y aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40) en un vaso de precipitados para disolverlos con la cantidad de etanol anhidro, y luego añada lentamente solución acuosa de hipromelosa y agite durante aproximadamente alrededor de 1 hora para mezclar bien. La solución acuosa de hipromelosa se obtiene añadiendo la cantidad indicada de hipromelosa E50 y K100 a la cantidad de agua purificada mientras se agita para disolverla. En la máquina multifuncional de peletización y recubrimiento, se añade la cantidad indicada de núcleo de píldora y se recubre con la solución obtenida anteriormente. Después de recubrirlo, secarlo completamente y descargarlo para generar gránulos que contienen el fármaco. Mezcle los gránulos con povidona K30, lactosa y talco en polvo de manera uniforme y presione hasta formar comprimidos para obtener comprimidos de utidelona.

#### Ejemplo 7

- 15 Formulaciones sólidas orales de utidelona

| Material                                            | Cantidad |
|-----------------------------------------------------|----------|
| Utidelona                                           | 15 g     |
| Aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40) | 10 g     |
| Povidona K30                                        | 120 g    |
| lactosa                                             | 100 g    |
| Hipromelosa K100                                    | 150 g    |
| polvo de talco                                      | 5 g      |
| etanol anhidro                                      | 600 g    |

- 20 Tome la cantidad indicada de utidelona, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40) y povidona K30 en un vaso de precipitados para disolverlos con la cantidad de etanol anhidro y mezcle uniformemente para obtener una solución que contenga utidelona. La solución se seca por pulverización con una máquina de recubrimiento por peletización multifuncional para obtener una dispersión sólida de utidelona. Después de la granulación en seco de la dispersión sólida, lactosa, hipromelosa K100M y talco en polvo, se realiza el prensado de los comprimidos para obtener los comprimidos de utidelona.

#### Ejemplo 8

- 25 Formulaciones sólidas orales de utidelona

| Material              | Cantidad |
|-----------------------|----------|
| Utidelona             | 15 g     |
| Polietilenglicol 6000 | 155 g    |

| Material          | Cantidad |
|-------------------|----------|
| Tween 80          | 30 g     |
| Esferas de azúcar | 100 g    |
| etanol anhidro    | 1500 g   |
| agua purificada   | 500 g    |

- 5 Tome la cantidad indicada de utidelona, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40), Tween 80 y polietilenglicol 6000 en un vaso de precipitados para disolver con la cantidad de etanol absoluto, luego añada agua purificada y mezcle bien. En la máquina multifuncional de peletización y recubrimiento, se añade la cantidad indicada de núcleo de píldora y se recubre con la solución obtenida anteriormente. Después de recubrirlos, secarlos completamente y descargarlos, se obtienen gránulos que contienen el fármaco, que luego se llenan en cápsulas.

#### Ejemplo 9

10

#### Formulaciones sólidas orales de utidelona

| Material              | Cantidad |
|-----------------------|----------|
| Utidelona             | 15 g     |
| Poloxámero 407        | 65 g     |
| polietilenglicol 8000 | 85 g     |
| Esferas de azúcar     | 100 g    |
| etanol anhidro        | 1500 g   |
| agua purificada       | 500 g    |

- 15 Tome la cantidad indicada de utidelona, poloxámero 407 y polietilenglicol 8000 en un vaso de precipitados para disolver con la cantidad de etanol absoluto, luego añada agua purificada y mezcle bien. En la máquina multifuncional de peletización y recubrimiento, se añade la cantidad indicada de núcleo de píldora y se recubre con la solución obtenida anteriormente. Después de recubrirlos, secarlos completamente y descargarlos, se obtienen gránulos que contienen el fármaco, que luego se llenan en cápsulas.

#### 20 Ejemplo 10

#### Formulaciones sólidas orales de utidelona

| Material                                            | Cantidad |
|-----------------------------------------------------|----------|
| Utidelona                                           | 15 g     |
| polietilenglicol 6000                               | 155 g    |
| Aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40) | 30 g     |
| Povidona K90                                        | 15 g     |
| lactosa                                             | 100 g    |

| Material       | Cantidad |
|----------------|----------|
| sílice         | 155 g    |
| etanol anhidro | 1000 g   |

- 5 Tome la cantidad indicada de utidelona, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40) y polietilenglicol 6000 en un vaso de precipitados para disolverlos con la cantidad de etanol anhidro y mezcle uniformemente para obtener una solución que contenga utidelona. La solución se seca por pulverización con una máquina de recubrimiento por granulación multifuncional para obtener una dispersión sólida de utidelona. Después de la granulación en seco de la dispersión sólida, lactosa, sílice y povidona K90, se realiza el prensado de los comprimidos para obtener los comprimidos de utidelona.

#### Ejemplo 11

10

#### Formulaciones sólidas orales de utidelona

| Material              | Cantidad |
|-----------------------|----------|
| Utidelona             | 15 g     |
| polietilenglicol 4000 | 150 g    |
| Poloxámero 407        | 30 g     |
| Behenato de glicerilo | 30 g     |
| Polivinilpirrolidona  | 5 g      |
| sacarosa              | 100 g    |
| Sílice en micropolvo  | 100 g    |
| Etanol anhidro        | 1500 g   |

- 15 Tome la cantidad indicada de utidelona, poloxámero 407 y polietilenglicol 4000 en un vaso de precipitados para disolverlos con la cantidad de etanol anhidro y mezcle uniformemente para obtener una solución que contenga utidelona. La solución se seca por pulverización con una máquina de recubrimiento por peletización multifuncional para obtener una dispersión sólida de utidelona. Después de la granulación en seco de la dispersión sólida, lactosa, sílice, behenato de glicerilo y polivinilpirrolidona, se realiza el prensado de los comprimidos para obtener comprimidos de utidelona.

20

#### Ejemplo 12

#### Formulaciones sólidas orales de utidelona

| Material             | Cantidad |
|----------------------|----------|
| Utidelona            | 15 g     |
| Polisorbato 80       | 30 g     |
| lactosa              | 110 g    |
| Acetato de celulosa  | 45 g     |
| núcleo de la píldora | 100 g    |

| Material        | Cantidad |
|-----------------|----------|
| etanol anhidro  | 3000 g   |
| agua purificada | 1400 g   |

Tome la cantidad indicada de utidelona, polisorbato 80 y acetato de celulosa en un vaso de precipitados para disolver con la cantidad de etanol absoluto, luego añada lentamente agua con lactosa acuosa obtenida resolviendo la lactosa en la cantidad de agua purificada mientras se agita, y mezcle bien agitando durante aproximadamente 1 hora. En la máquina multifuncional de peletización y recubrimiento, se añade la cantidad indicada de núcleo de píldora y se recubre con la solución obtenida anteriormente. Después de recubrirlos, secarlos completamente y descargarlos, se obtienen gránulos que contienen el fármaco, que luego se llenan en cápsulas.

#### 10 Ejemplo 13: Prueba de biodisponibilidad

##### 1. Biodisponibilidad de las cápsulas de utidelona preparadas en el ejemplo 1

##### Método de experimento

Cuatro perros Beagle se dividieron en dos grupos, a un grupo se le administraron microgránulos de utidelona por vía oral, 1 mg/kg, en la primera prueba; en el otro grupo, a cada perro se le administró mediante perfusión intravenosa 1 mg/kg de inyección de utidelona en la primera prueba. La sangre intravenosa se recogió a las 0,5 h, 1 h, 1,5 h, 2 h, 2,5 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h, 24 h antes de la administración y después de la administración. Después de que las muestras se centrifugaran para separar el plasma, se determinó la concentración de utidelona en el plasma mediante LC-MS/MS. En la Figura 6 se muestran los resultados de la prueba.

Los datos farmacocinéticos de la inyección de utidelona y las cápsulas de utidelona (Ejemplo 1) se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 1: Datos PK/PD de la inyección de utidelona

| Parámetros de PK | Unidad                          | Primera vez |          | Segunda vez |          | Media    |
|------------------|---------------------------------|-------------|----------|-------------|----------|----------|
|                  |                                 | 101#        | 102#     | 111#        | 112#     |          |
| $K_{el}$         | $h^{-1}$                        | 0,15        | 0,06     | 0,11        | 0,14     | 0,12     |
| $t_{1/2}$        | h                               | 4,48        | 11,46    | 6,21        | 5,01     | 6,79     |
| $T_{máx}$        | h                               | 1,5         | 1,5      | 1,5         | 1,5      | 1,500    |
| $C_{máx}$        | $ng \cdot ml^{-1}$              | 2320        | 1590     | 2900        | 3090     | 2475     |
| $AUC_{0-t}$      | $ng \cdot h \cdot ml^{-1}$      | 7964,9      | 6526,3   | 10 780,5    | 10 327,3 | 8899,7   |
| $AUC_{0-inf.}$   | $ng \cdot h \cdot ml^{-1}$      | 8352,6      | 7435,9   | 12 195,5    | 11 031,8 | 9753,9   |
| $AUMC_{0-t}$     | $ng \cdot h^2 \cdot ml^{-1}$    | 37 593,0    | 37 436,3 | 68 136,5    | 54 171,7 | 49 334,4 |
| $AUMC_{0-inf.}$  | $ng \cdot h^2 \cdot ml^{-1}$    | 49 405,1    | 74 313,1 | 114 769,0   | 76 174,5 | 78 665,4 |
| $MRT_{IV}$       | h                               | 5,91        | 9,99     | 9,41        | 6,91     | 8,06     |
| CL               | $ml \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$ | 119,7       | 134,5    | 82,0        | 90,6     | 106,7    |
| $Vd_{ss}$        | $ml \cdot kg^{-1}$              | 773,7       | 2224,2   | 734,3       | 655,6    | 1097,0   |

Tabla 2: Datos PK/PD de las cápsulas de utidelona (Ejemplo 1)

| Parámetros de PK  | Unidad                       | Segunda vez |          | Primera vez |          | Media    |
|-------------------|------------------------------|-------------|----------|-------------|----------|----------|
|                   |                              | 101#        | 102#     | 111#        | 112#     | Media    |
| $K_{el}$          | $h^{-1}$                     | 0,15        | 0,20     | 0,19        | 0,12     | 0,16     |
| $t_{1/2}$         | h                            | 4,48        | 3,53     | 3,69        | 5,84     | 4,39     |
| $T_{m\acute{a}x}$ | h                            | 1           | 0,5      | 0,5         | 2        | 1,000    |
| $C_{m\acute{a}x}$ | $ng \cdot ml^{-1}$           | 439,0       | 577,0    | 998,0       | 456,0    | 618      |
| $AUC_{0-t}$       | $ng \cdot h \cdot ml^{-1}$   | 1985,3      | 2511,7   | 3463,7      | 2806,9   | 2691,9   |
| $AUC_{0-inf.}$    | $ng \cdot h \cdot ml^{-1}$   | 2134,7      | 2575,9   | 3587,6      | 3126,9   | 2856,3   |
| $AUMC_{0-t}$      | $ng \cdot h^2 \cdot ml^{-1}$ | 9707,6      | 10 242,5 | 13 860,4    | 18 067,8 | 12 969,6 |
| $AUMC_{0-inf.}$   | $ng \cdot h^2 \cdot ml^{-1}$ | 14 261,0    | 12 111,9 | 17 493,1    | 28 442,4 | 18 077,1 |
| $MRT_{PO}$        | h                            | 4,89        | 4,08     | 4,00        | 6,44     | 4,85     |
| F                 | %                            | 21,9        | 26,4     | 36,8        | 32,1     | 29,3     |

La biodisponibilidad relativa promedio de la formulación oral del Ejemplo 1 puede alcanzar aproximadamente el 29 %.

5

Usando el mismo método de prueba, se encontró que la biodisponibilidad relativa promedio de las formulaciones orales preparadas en los Ejemplos 2, 3 y 4 estaba entre el 30-50 %.

2. La prueba de biodisponibilidad de las formulaciones orales preparadas en los Ejemplos 5 y 6

10

Método experimental

Se dividieron seis perros Beagle en dos grupos, con 3 perros en cada grupo. En el primer grupo, a cada perro se le administró por vía oral 1,5 mg/kg de cápsulas de utidelona del Ejemplo 5-A. Cada perro del otro grupo recibió una perfusión intravenosa de 1 mg/kg de utidelona como referencia. La sangre intravenosa se recogió a las 0,5 h, 1 h, 1,5 h, 2 h, 2,5 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h, 12 h, 24 h antes de la administración y después de la administración. Después de que las muestras se centrifugaran para separar el plasma, se determinó la concentración de utidelona en el plasma mediante LC-MS/MS. Los resultados de la prueba de inyección se muestran en la Figura 8 y los resultados experimentales de las cápsulas se muestran en la Figura 9.

20

Los datos farmacocinéticos de la inyección de utidelona y las cápsulas de utidelona (Ejemplo 5-A) se muestran en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3: Valores medios de los parámetros farmacocinéticos después de una única administración intravenosa de utidelona inyección y administración oral de utidelona cápsulas en perros beagle.

25

| Parámetros            | Valores medios             |                        |
|-----------------------|----------------------------|------------------------|
|                       | administración intravenosa | administración oral SD |
| $K_{el} (h^{-1})$     | $0,12 \pm 0,04$            | $0,16 \pm 0,13$        |
| $T_{1/2} (h)$         | $6,18 \pm 2,57$            | $8,70 \pm 6,70$        |
| $T_{m\acute{a}x} (h)$ | $1,5 \pm 0,00$             | $0,75 \pm 0,43$        |

| Parámetros                | Valores medios             |                        |
|---------------------------|----------------------------|------------------------|
|                           | administración intravenosa | administración oral SD |
| $C_{\text{máx.}}$ (ng/ml) | 1273 $\pm$ 351             | 2410 $\pm$ 1331        |
| $AUC_{0-t}$               | 3686 $\pm$ 733             | 4166 $\pm$ 2164        |
| $AUC_{0-\infty}$          | 3789 $\pm$ 653             | 4459 $\pm$ 2298        |
| $AUMC_{0-t}$              | 15 252 $\pm$ 373           | 12 665 $\pm$ 5968      |
| $AUMC_{0-\text{inf.}}$    | 19 017 $\pm$ 3458          | 24 715 $\pm$ 16 308    |
| TMR (h)                   | 4,47 $\pm$ 1,87            | 4,89 $\pm$ 5,88        |
| CL (ml·h)                 | 2694 $\pm$ 474             | -                      |
| $V_{dss}$ (ml)            | 25 031 $\pm$ 14 804        | -                      |

La biodisponibilidad relativa de las cápsulas de utidelona después de una única administración oral era entre el 53,1 % y el 103,8 %, con una biodisponibilidad relativa promedio del 78,5 %.

- 5 Con el método de prueba del Ejemplo 5-A, se midió que la biodisponibilidad relativa promedio de los comprimidos de utidelona preparados en el Ejemplo 6 alcanzó más del 55 %.

#### Ejemplo 14: Estabilidad

- 10 Las cápsulas de utidelona (Ejemplos 1 y 5) se almacenaron en condiciones de prueba aceleradas de 40 °C y el 75 % de HR, y los resultados de detección de sustancias relacionadas después de 1 mes de almacenamiento mostraron que las impurezas de degradación en el producto estaban dentro del intervalo especificado por ICH Q3. Muestra que la formulación oral de utidelona de la presente invención tiene buena estabilidad.
- 15 Las cápsulas de utidelona (Ejemplos 1 y 5) se almacenaron en las condiciones de prueba aceleradas de 40 °C y el 75 % de HR. El análisis de difracción de rayos X de las preparaciones después de 1 mes de almacenamiento mostró que la utidelona en las cápsulas existe en forma amorfa o molecular.

#### Ejemplo 15: Preparación de utidelona amorfa

20

##### Método 1

- 25 Disolver 1 g de utidelona en 5 ml de diclorometano o cloroformo o dos o tres solventes mixtos cualesquiera de diclorometano, cloroformo y acetato de etilo, y secar a presión reducida de -0,05 MPa a una temperatura de 30 °C ~ 80 °C para obtener el producto objetivo.

##### Método 2

- 30 Disolver 1 g de utidelona en 5 ml de diclorometano o cloroformo o dos o tres solventes mixtos cualesquiera de diclorometano, cloroformo y acetato de etilo, y secarlo por pulverización con un lecho fluidizado con alimentación y temperatura del aire de entrada de  $\geq 30$  °C para obtener el producto objetivo.

##### Método 3

- 35 Disolver 1 g de utidelona en 10 ml de metanol o etanol y evaporar hasta sequedad a presión reducida con un rotavapor para obtener el producto objetivo.

El patrón de difracción de rayos X de la utidelona amorfa se muestra en la FIG. 11.

- 40 La utidelona en las cápsulas obtenidas en los ejemplos de la presente solicitud existe en forma amorfa o molecular.

## REIVINDICACIONES

1. Una formulación oral sólida que comprende utidelona, o una sal, un solvato o un éster farmacéuticamente aceptable de esta como principio activo y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde la formulación es una cápsula de microgránulos que encapsula microgránulos, o un comprimido preparado mediante compresión de microgránulos, en donde los microgránulos son núcleos de gránulos recubiertos con una capa de recubrimiento que comprende el principio activo y dicho excipiente farmacéuticamente aceptable,  
5
- en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un excipiente farmacéutico hidrófilo, un excipiente farmacéutico de liberación sostenida y opcionalmente un tensioactivo, y  
10
- en donde la proporción del principio activo al excipiente farmacéuticamente aceptable está en el intervalo de 1:1 a 1:30.
2. La formulación oral sólida según la reivindicación 1, en donde la proporción del principio activo al excipiente farmacéuticamente aceptable está en el intervalo de 1:5 a 1:20.  
15
3. La formulación oral sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el excipiente farmacéutico hidrófilo se selecciona de al menos uno de povidona, hipromelosa, manitol, lactosa, sacarosa, poloxámero y alcohol polivinílico; el excipiente farmacéutico de liberación sostenida se selecciona de al menos uno de povidona, hipromelosa, polietilenglicol, etilcelulosa, acetato de polivinil acetal dietilamina, acetato-succinato de hipromelosa, copolímero de acetato y metacrilato, acetato de celulosa, metilcelulosa, resina poliacrílica, ftalato de polivinilo, ftalato de celulosa y ftalato de hipromelosa; el tensioactivo se selecciona de al menos uno de polisorbato, aceite de ricino polioxilado, laurilsulfato de sodio, colato, glicérido de ácido graso, sorbitán, éster de ácido graso de polioxietileno, éter de alcohol graso de polioxietileno y poloxámero.  
20  
25
4. La formulación oral sólida según la reivindicación 3, en donde el excipiente farmacéutico hidrófilo se selecciona de al menos uno de hipromelosa, povidona y poloxámero de baja viscosidad; el excipiente farmacéutico de liberación sostenida se selecciona de al menos uno de hipromelosa de alta viscosidad, polietilenglicol de alta viscosidad, etilcelulosa y acetato de celulosa; el tensioactivo se selecciona de al menos uno de aceite de ricino polioxilado, polisorbato y poloxámero.  
30
5. La formulación oral sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la cápsula o el comprimido de microgránulos comprende del 2 % al 10 % (p/p) del principio activo basado en el peso del microgránulo o el peso del comprimido.  
35
6. La formulación oral sólida según la reivindicación 5, en donde la cápsula o el comprimido de microgránulos comprende además del 30 % al 70 % (p/p) de excipientes farmacéuticamente aceptables y el 20 % ~ 60 % (p/p) de núcleo de gránulo basado en el peso del microgránulo o comprimido.  
40
7. La formulación oral sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que es una cápsula de microgránulo que comprende utidelona como principio activo, y aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (40), hipromelosa de baja viscosidad e hipromelosa de alta viscosidad como excipientes farmacéuticamente aceptables.  
45
8. La formulación oral sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el principio activo utidelona está presente en forma amorfa o molecular.
9. La formulación oral sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para uso en un método de tratamiento de un cáncer seleccionado entre cáncer de mama, cáncer de pulmón, tumores del tubo digestivo, tumores linfoides, cáncer de próstata, cáncer de cerebro, tumores ginecológicos, cáncer de hígado, tumores de cabeza y cuello, cáncer de ovario, cáncer de colon y cáncer de estómago.  
50

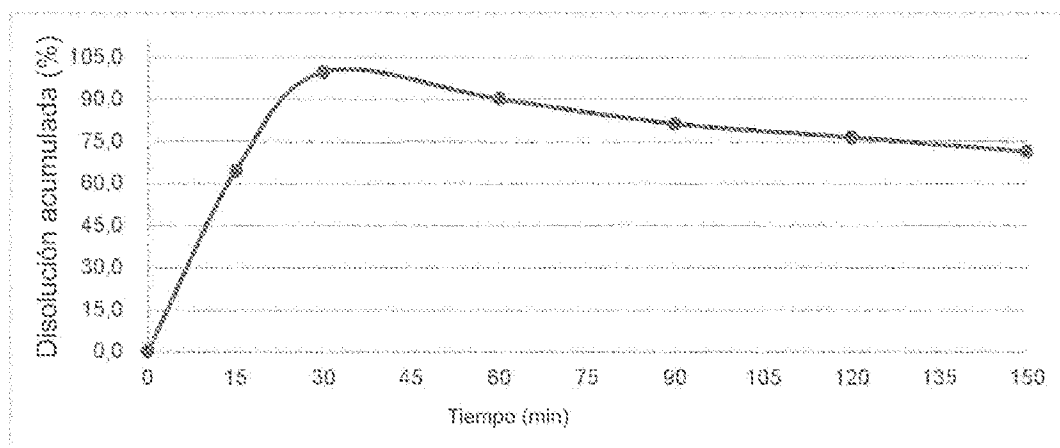


FIG. 1

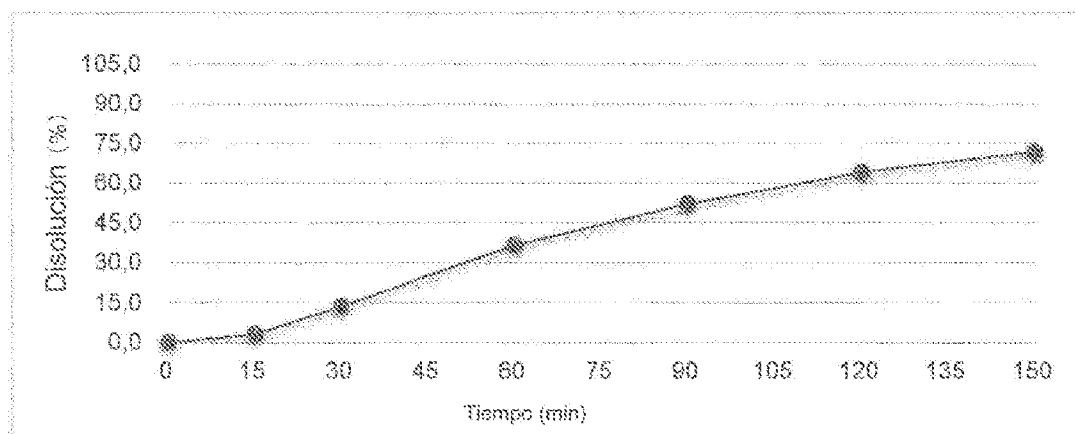


FIG. 2

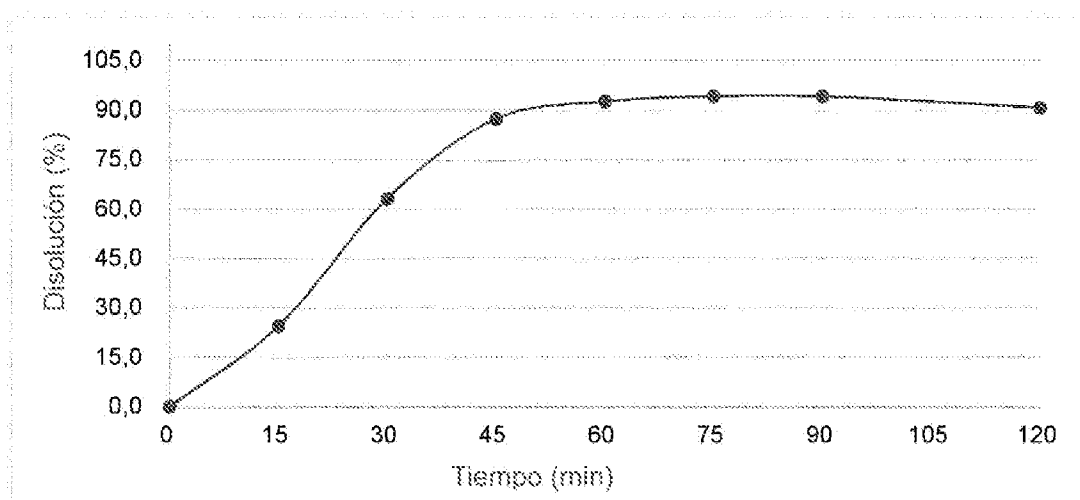


FIG. 3

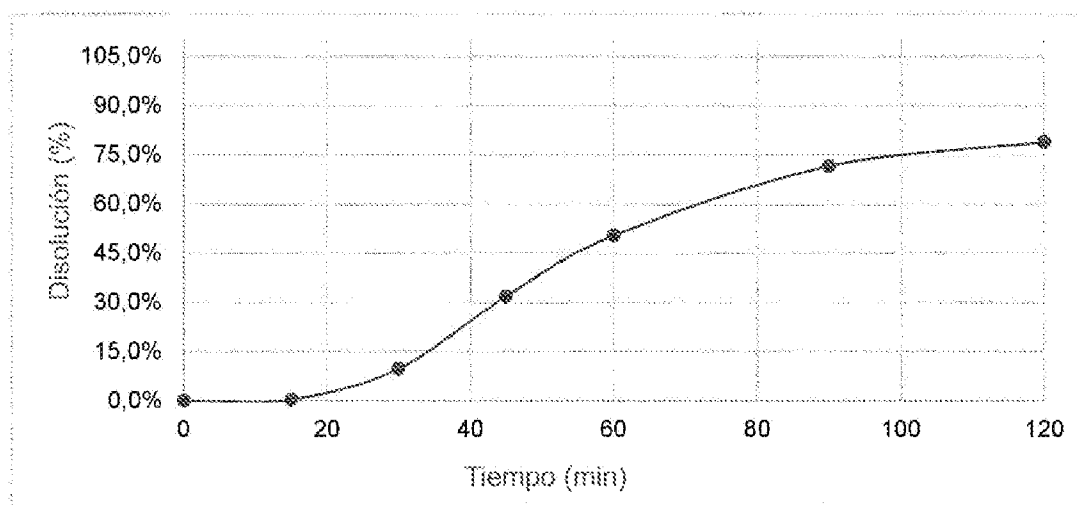


FIG. 4

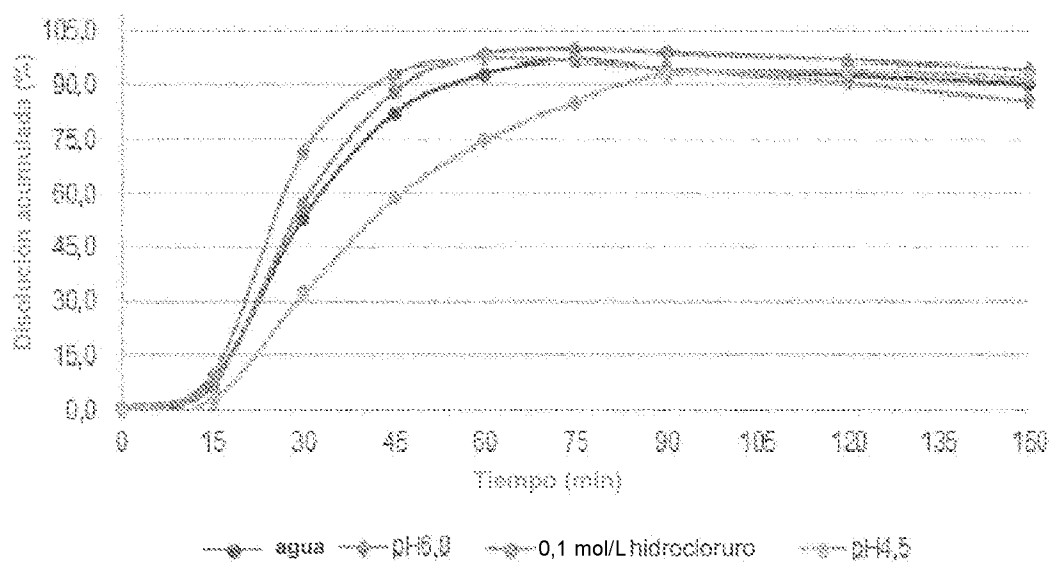


FIG. 5A

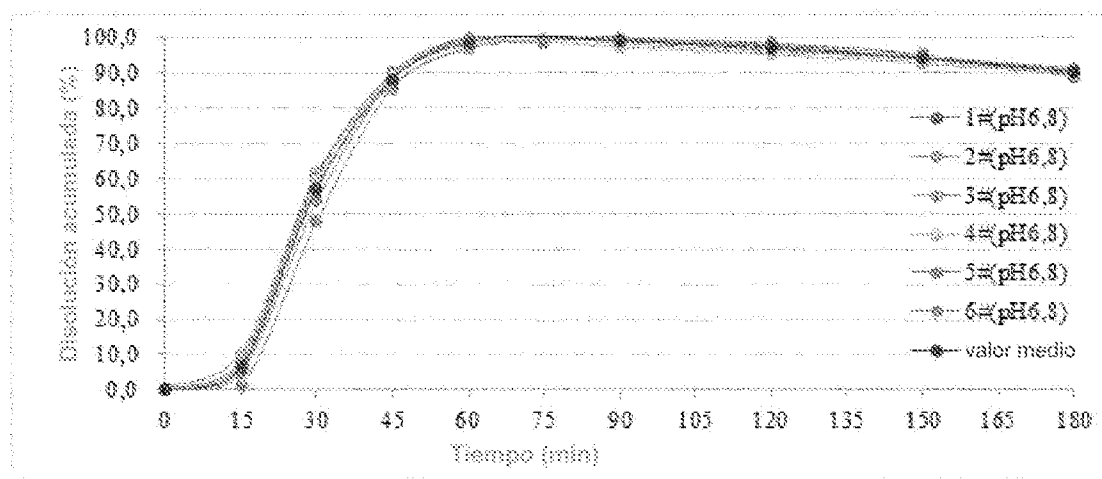


FIG. 5B

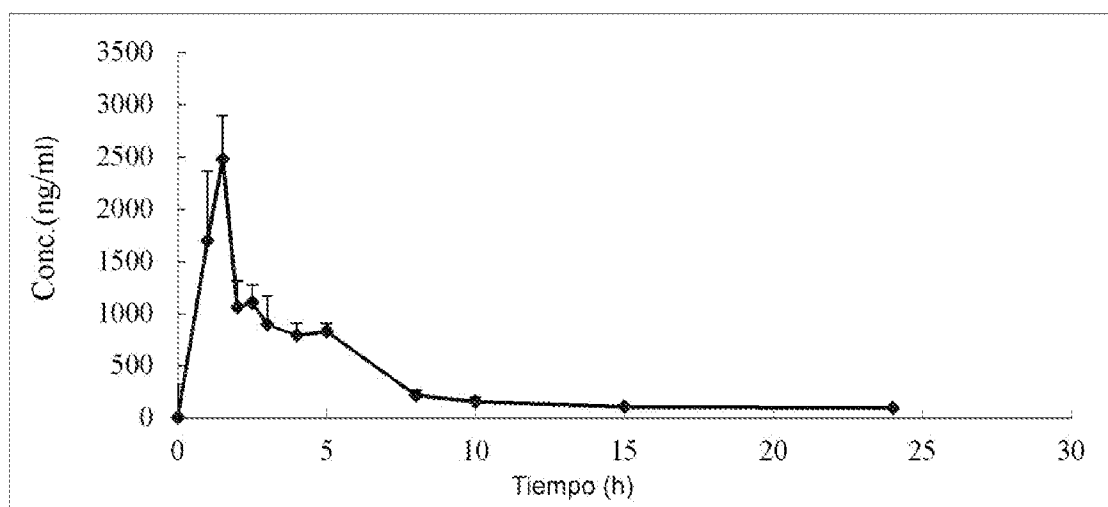


FIG. 6

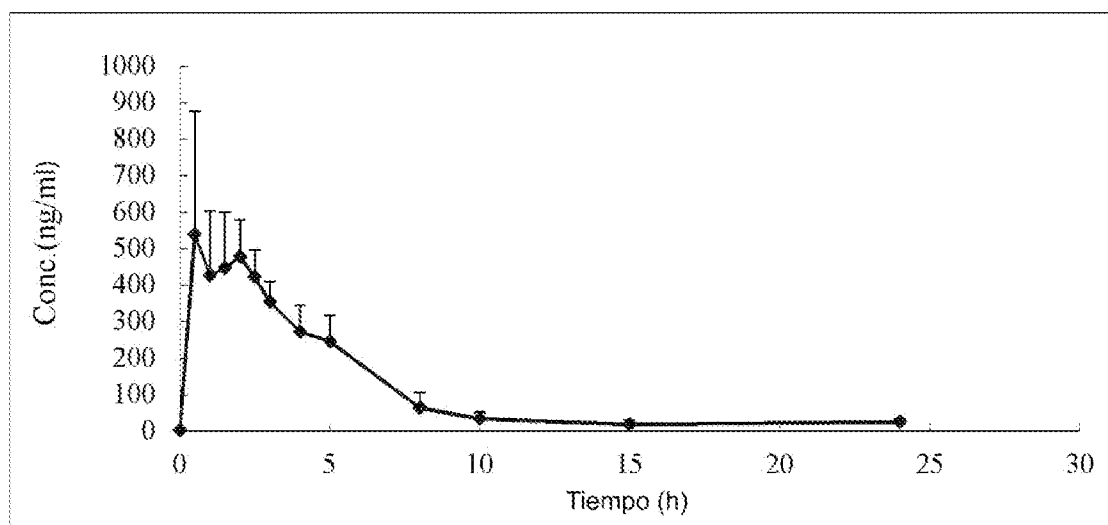


FIG. 7

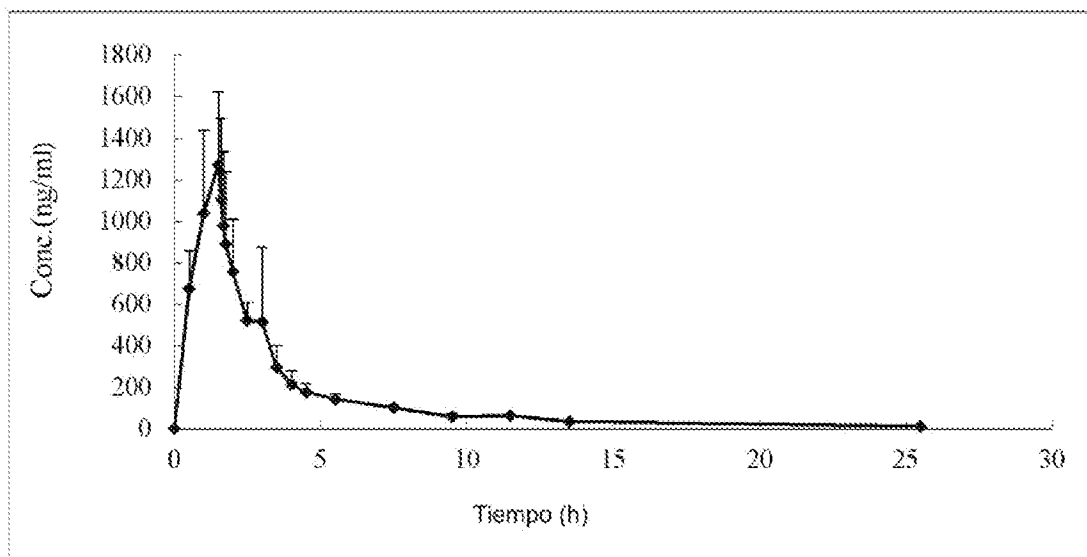


FIG. 8

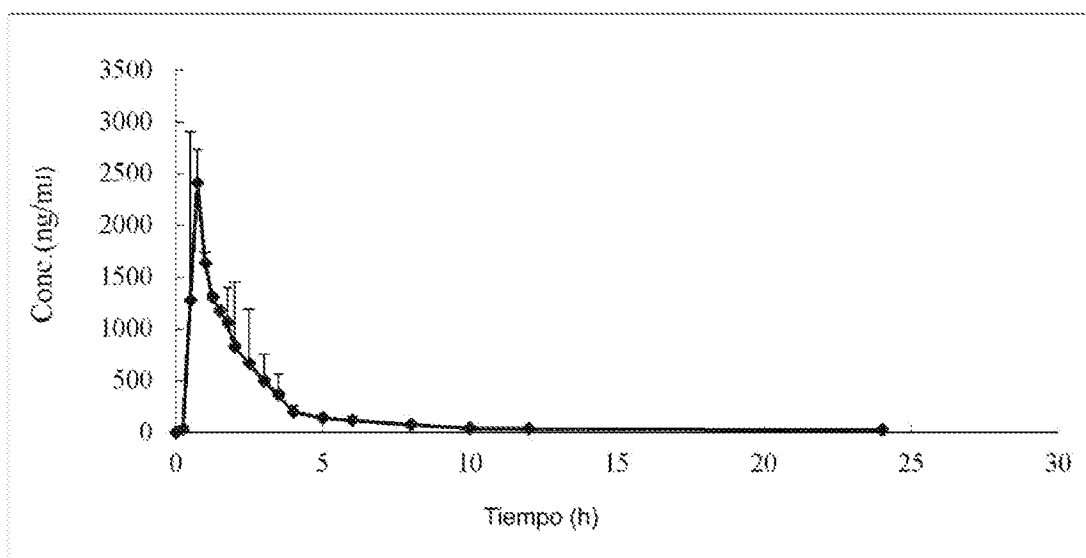


FIG. 9

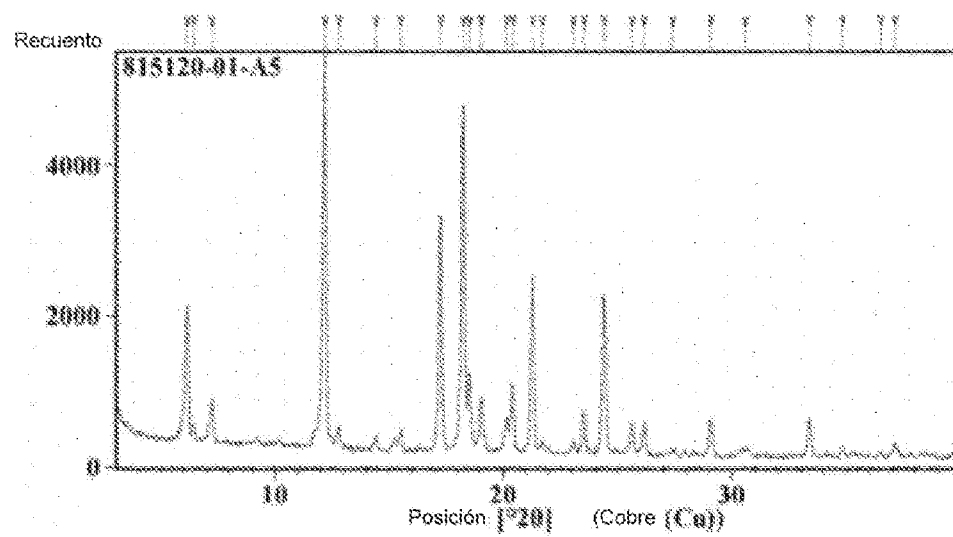


FIG. 10

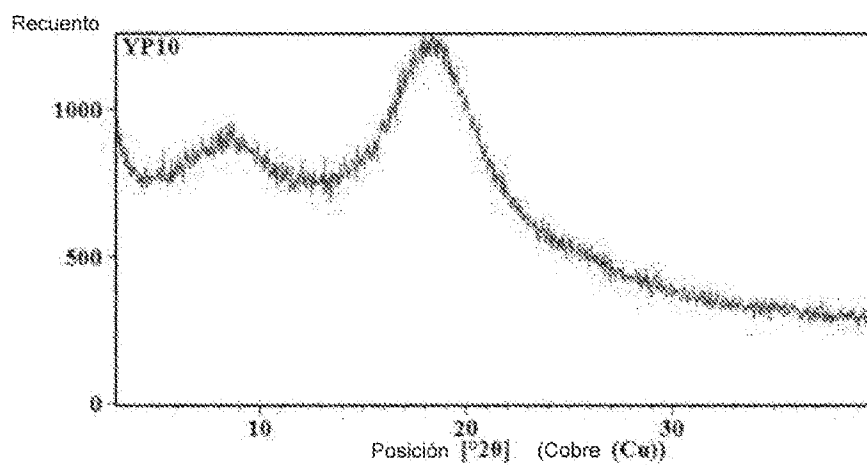


FIG. 11

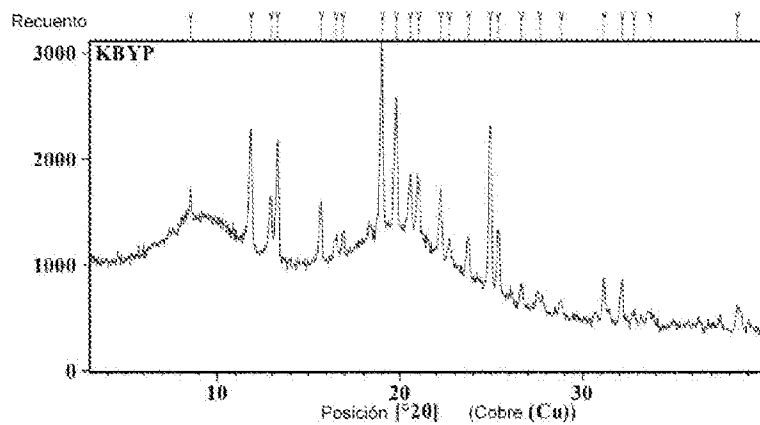


FIG. 12

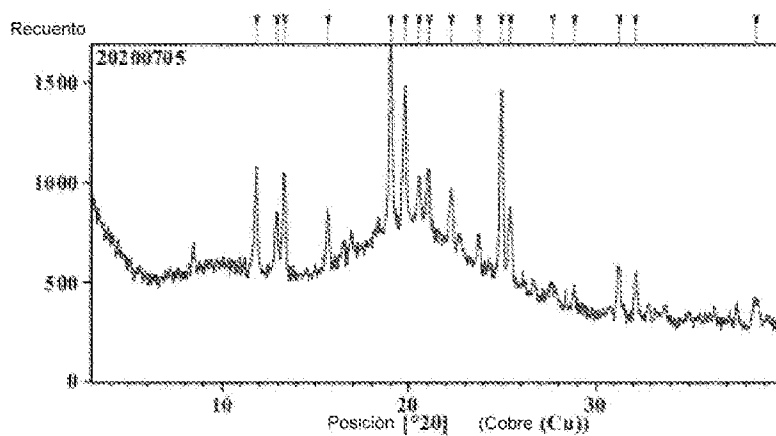


FIG. 13A

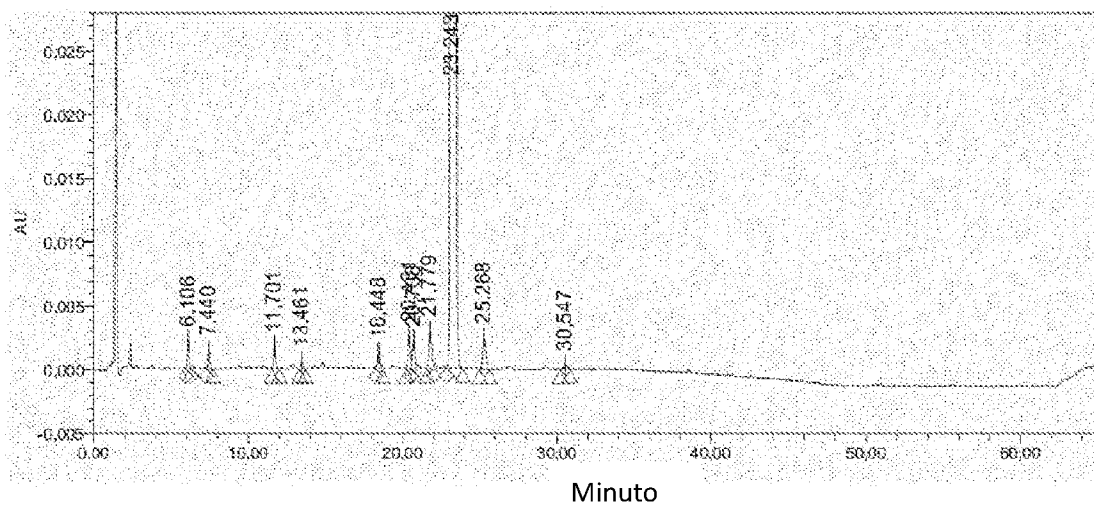


FIG. 13B