

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 993 251**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.02.2020 PCT/US2020/018564**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.08.2020 WO20172120**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2020 E 20760325 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2024 EP 3914252**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de nilotinib**

30 Prioridad:

18.02.2019 IN 201941006393

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

26.12.2024

73 Titular/es:

**SLAYBACK PHARMA LLC (100.00%)
301 Carnegie Center, Suite 303
Princeton, NJ 08540, US**

72 Inventor/es:

**JAIN, PARAS P.;
SINGH, AJAY KUMAR;
PRIYA, KEERTHI;
JAIN, GIRISH KUMAR;
KORE, GIRISH G.;
JAIN, SANDEEP y
BAPATU, HANIMI REDDY**

74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

ES 2 993 251 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas de nilotinib

5 **REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS**

[0001] Esta solicitud reclama prioridad extranjera sobre la solicitud india n.º IN 201941006393, depositada el 18 de febrero de 2019.

10 **CAMPO DE LA INVENCION**

[0002] Se proporcionan dispersiones sólidas amorfas de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib, así como composiciones farmacéuticas de los mismos, donde las composiciones inventivas exhiben una biodisponibilidad mejorada en el estado de ayuno en comparación con una formulación de referencia. Preferentemente, las composiciones farmacéuticas eliminan o reducen el efecto de los alimentos, de modo que pueden administrarse sin tener en cuenta los alimentos. La composición puede comprender preferiblemente un material granulado que puede llenar una cápsula o se puede comprimir en un comprimido.

[0003] La presente solicitud también proporciona composiciones farmacéuticas para su uso en procedimientos para tratar trastornos de proliferación en un sujeto humano, tales como leucemia mieloide crónica y tumores del estroma gastrointestinal.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0004] Nilotinib se describe químicamente como 4-metil-N-[3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil) fenil]-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil] amino]-benzamida y es un inhibidor de la proteína tirosina quinasa (TK) y, en particular, es un inhibidor selectivo de la tirosina quinasa Bcr-Abl. Ejemplos de afecciones que pueden tratarse con nilotinib incluyen, pero no se limitan a, leucemia mieloide crónica y tumores del estroma gastrointestinal.

[0005] Nilotinib se caracteriza como un compuesto de clase IV del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS - *Biopharmaceutical Classification System*), lo que significa que tiene una solubilidad acuosa baja/moderada y una baja permeabilidad. La solubilidad de nilotinib a 25 °C en soluciones acuosas disminuye fuertemente con el aumento del pH y es prácticamente insoluble a pH 4,5 y superior. Esta disminución en la solubilidad de nilotinib en ambientes con un pH de más de 1,0 conduce a una disminución en la absorción de nilotinib. El clorhidrato de nilotinib es poco soluble en agua y, por lo tanto, sería difícil formular y administrar formas de dosificación oral que presenten una buena biodisponibilidad.

[0006] Nilotinib se comercializa actualmente bajo el nombre comercial TASIGNA®. TASIGNA® está disponible en forma de cápsulas de gelatina dura que contienen clorhidrato de nilotinib monohidrato equivalente a 50 mg, 150 mg y 200 mg de nilotinib. El prospecto de TASIGNA® revela que se indica a los pacientes que tomen las cápsulas dos veces al día a intervalos de aproximadamente 12 horas. TASIGNA® se prescribe como 300 mg dos veces al día (dosis diaria total de 600 mg) para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica con cromosoma filadelfia positivo recién diagnosticada y 400 mg dos veces al día (dosis diaria total de 800 mg) para la leucemia mielógena crónica con cromosoma filadelfia positivo resistente o intolerante al tratamiento.

[0007] La biodisponibilidad de TASIGNA® aumenta cuando se administra con una comida. En comparación con el estado de ayuno, se informa que la exposición sistémica (AUC - *Area Under the Curve* - Área Bajo la Curva) aumenta en un 82 % cuando la dosis se administra 30 minutos después de una comida rica en grasas. Con el fin de minimizar el efecto de los alimentos, la etiqueta indica que es necesario administrar las cápsulas con el estómago vacío. Por lo tanto, no debe consumirse ningún alimento durante al menos 2 horas antes de tomar la dosis y durante al menos 1 hora después de tomar la dosis.

[0008] Las preparaciones de nilotinib disponibles comercialmente presentan un riesgo de efectos adversos, particularmente si el paciente ingiere los comprimidos de nilotinib con o después de las comidas, particularmente las comidas con alto contenido de grasa, porque la tasa y el grado de absorción (área bajo la curva del perfil plasmático y la $C_{m\acute{a}x}$) aumentan en un 82 % y 112 %, respectivamente. (Castagnetti y col; Hematology Meeting Reports, 2008; 2 (5); 22-26).

[0009] Es deseable tener una composición para administración por vía oral que proporcione nilotinib a una población de pacientes con menor variabilidad en la biodisponibilidad, proporcionando así parámetros PK consistentes (por ejemplo, un intervalo observado más estrecho para los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC) en toda la población de pacientes a los que se administra la formulación.

[0010] Además, también es deseable tener una composición para administración por vía oral que proporcione una mayor biodisponibilidad de nilotinib en comparación con la formulación disponible comercialmente, es decir,

TASIGNA®, produciendo así niveles plasmáticos más altos en estado de ayuno.

[0011] Además, también es deseable tener una composición para administración por vía oral que proporcione un nivel plasmático aceptable de nilotinib cuando se administra a un paciente en estado alimentado.

5 **[0012]** Por lo tanto, lo que se necesita es una composición de nilotinib que sea adecuada para la administración por vía oral a los pacientes y que proporcione niveles plasmáticos uniformes y suficiente exposición a nilotinib (AUC) en estados de ayuno y alimentación. Lo que también se necesita es una composición oral de nilotinib que exhiba menos variabilidad en los parámetros farmacocinéticos (por ejemplo, $C_{m\acute{a}x}$, AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$) que la formulación de nilotinib disponible comercialmente (TASIGNA®).

10 **[0013]** Existe la necesidad de composiciones orales de nilotinib que exhiban una biodisponibilidad mejorada en estado de ayuno y también exhiban menos variabilidad en los parámetros farmacocinéticos (por ejemplo, $C_{m\acute{a}x}$, AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$) en estados de ayuno y alimentación, que un producto de referencia, es decir, una formulación de nilotinib disponible comercialmente (TASIGNA®). También existe la necesidad de administrar dosis diarias reducidas de nilotinib, donde las composiciones exhiben una biodisponibilidad mejorada en estado de ayuno y pueden administrarse sin tener en cuenta los alimentos.

20 **[0014]** Además, las dispersiones sólidas de fármacos poco solubles en polímeros son generalmente inestables a lo largo del tiempo. Las dispersiones sólidas amorfas tienden especialmente a convertirse en formas cristalinas con el tiempo, lo que puede conducir a una dosificación inadecuada debido a las diferencias de biodisponibilidad y solubilidad del material farmacológico cristalino en comparación con el material farmacológico amorfo. Un experto en la materia no puede predecir qué portadores, si los hay, serían útiles para preparar dispersiones amorfas estables para un producto farmacéutico particular.

25 **[0015]** Por lo tanto, existe la necesidad de proporcionar composiciones adecuadas para la administración por vía oral que comprendan dispersiones sólidas amorfas estables de nilotinib o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde las composiciones exhiban una biodisponibilidad mejorada en el estado de ayuno, y que puedan administrarse sin tener en cuenta los alimentos.

30 **[0016]** El documento WO2012174082 describe composiciones solubilizadas o amorfas de nilotinib en combinación con ácidos orgánicos que funcionan como solubilizantes.

RESUMEN DE LA INVENCION

35 **[0017]** La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dispersiones sólidas amorfas de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib para administración por vía oral, donde la composición presenta una biodisponibilidad mejorada en el estado de ayuno y puede administrarse sin tener en cuenta los alimentos.

40 **[0018]** La presente solicitud proporciona composiciones farmacéuticas de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib, de concentración/dosis reducida en comparación con la dosis de la formulación de referencia, donde la composición elimina o reduce el efecto de los alimentos.

45 **[0019]** En una realización, la dosis de nilotinib administrada a un sujeto humano se reduce en al menos un 10 % en comparación con una formulación de referencia que es la formulación comercializada actualmente de nilotinib (es decir, TASIGNA®). En aún otra realización, la dosis de nilotinib administrada a un sujeto humano se reduce en al menos un 50 % en comparación con una formulación de referencia que es la formulación comercializada actual de nilotinib (es decir, TASIGNA®).

50 **[0020]** La presente solicitud proporciona además composiciones farmacéuticas de nilotinib que presentan una $C_{m\acute{a}x}$ y AUC medias en condiciones de ayuno que es al menos aproximadamente 2 a 2,5 veces mayor que la $C_{m\acute{a}x}$ y AUC medias de TASIGNA® en condiciones de ayuno.

55 **[0021]** La presente solicitud proporciona además composiciones farmacéuticas de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib que tienen una biodisponibilidad mejorada en comparación con la formulación comercializada actual de nilotinib (es decir, TASIGNA®) en estado de ayuno y que aún son bioequivalentes a TASIGNA® en condiciones de alimentación y ayuno.

60 **[0022]** También se proporcionan dispersiones sólidas, procedimientos para preparar dispersiones sólidas, procedimientos para preparar composiciones farmacéuticas y composiciones farmacéuticas para su uso en procedimientos de tratamiento.

65 **[0023]** La presente solicitud proporciona dispersiones sólidas amorfas que comprenden fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib. También se proporcionan composiciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad eficaz de dispersión sólida amorfa de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib, donde la dispersión sólida comprende un

portador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un ácido orgánico, y donde la composición farmacéutica proporciona una biodisponibilidad mejorada en comparación con una formulación de referencia en estado de ayuno.

- 5 **[0024]** Las composiciones farmacéuticas comprenden preferentemente una cantidad eficaz de dispersión sólida amorfa de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib, donde la dispersión sólida comprende además un portador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un ácido orgánico, y donde al menos un parámetro farmacocinético de nilotinib en un sujeto humano posterior a la administración en estado de ayuno es de aproximadamente 80 % a aproximadamente 125 % de ese parámetro farmacocinético de nilotinib en un sujeto humano posterior a la administración en estado de alimentación, donde al menos un parámetro farmacocinético se selecciona de $AUC_{0-\infty}$, $C_{máx}$, AUC_{0-t} o combinaciones de los mismos.

[0025] La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

- 15 **[0026]** A modo de ejemplo no limitativo, las combinaciones ejemplares aplicables a las realizaciones descritas en esta solicitud pueden incluir cualquier combinación con uno o más de los elementos descritos anteriormente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

20 **[0027]**

La **Figura 1** ilustra patrones de difracción de rayos X de polvo de la composición 2 y 5 del Ejemplo 1.

La **Figura 2** ilustra el patrón de difracción de rayos X de polvo de la dispersión sólida amorfa de fumarato de nilotinib según la Composición 13 del Ejemplo 3.

25 La **Figura 3** ilustra el patrón de difracción de rayos X de polvo de la Composición 16 del Ejemplo 4.

La **Figura 4** ilustra perfiles de disolución comparativos de la cápsula de 50 mg de TASIGNA® y la Composición 34 y 35 en medio ácido de HCl 0,01 M seguido de medio FeSSIF de pH $5,0 \pm 0,05$.

La **Figura 5** ilustra perfiles de disolución comparativos de la cápsula de 50 mg de TASIGNA® y la Composición 36 en medio ácido de HCl 0,01 M seguido de medio tampón de FeSSIF o FaSSIF.

30 La **Figura 6** ilustra perfiles de disolución comparativos de la cápsula de 50 mg de TASIGNA® y la Composición 50 y 51 en medio ácido de HCl 0,01 M seguido de medio FeSSIF de pH $5,0 \pm 0,05$.

La **Figura 7** ilustra el perfil de disolución comparativo de la cápsula de 50 mg de TASIGNA® y la Composición 52 en medio ácido de HCl 0,01M y seguido de medio FaSSIF de doble concentración.

35 La **Figura 8** ilustra perfiles de disolución comparativos de la cápsula de 50 mg de TASIGNA® y la Composición 53 en medio ácido de HCl 0,01M y seguidos por medio tampón de FaSSIF de pH $6,5 \pm 0,05$ o seguidos por medio tampón de FeSSIF de pH $5,0 \pm 0,05$.

La **Figura 9** ilustra perfiles de disolución comparativos de la cápsula de 50 mg de TASIGNA®, Composición 54 y 55 en medio ácido de HCl 0,01N y seguido de medio tampón FaSSIF de pH $6,5 \pm 0,05$.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0028] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en esta invención tienen los mismos significados que comúnmente conoce una persona experta en la materia. En caso de conflicto, prevalecerán las definiciones proporcionadas en esta invención. A menos que se especifique lo contrario, todos los porcentajes, porciones y relaciones en esta invención se basan en el peso.

[0029] Los términos "alrededor de" y "aproximado", cuando se usan junto con una variable numérica, generalmente significan el valor de la variable y todos los valores de la variable dentro de una medición o un error experimental (por ejemplo, intervalo de confianza del 95 % para la media) o dentro de un valor especificado (por ejemplo, $\pm 10\%$) dentro de un intervalo más amplio.

[0030] Como se usa en esta invención, el término "nilotinib" se refiere a la base libre de nilotinib o sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables de estos. En principio, se puede usar cualquier forma cristalina de nilotinib o forma amorfa de nilotinib. La composición farmacéutica en esta invención comprende fumarato o tartrato de nilotinib.

[0031] El término sustancias "farmacéuticamente aceptables" significa aquellas que, según un criterio médico común, son adecuadas para estar en contacto con un tejido de un paciente sin ninguna toxicidad, irritación, respuesta alérgica inapropiada, etc., tienen un equilibrio razonable entre ventajas y desventajas, y se pueden aplicar a su uso diana de manera efectiva.

[0032] El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de nilotinib que se forman con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos. Sales adecuadas incluyen sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido tartárico o ácido fumárico.

65

[0033] Los términos "composición farmacéutica", "producto farmacéutico", "forma de dosificación farmacéutica", "forma de dosificación", "formulación farmacéutica", *etc.*, se refieren a una composición farmacéutica administrada a un paciente que necesita tratamiento, que normalmente está en forma de polvo, gránulos, píldora, perlas, cápsula, comprimido oblongo, comprimido, suspensión oral, *etc.*

[0034] Los términos "portador" y "portador farmacéuticamente aceptable" son intercambiables. El portador puede formar una matriz que incluye (rodea) el ingrediente activo. La matriz puede comprender un portador o una mezcla de dos o más portadores. El portador utilizado en la dispersión sólida en esta invención puede ser un polímero entérico o un polímero no entérico.

[0035] Según las realizaciones de la invención, el portador farmacéuticamente aceptable es succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS).

[0036] Según las realizaciones de la invención, el succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS) comprende varios tipos, tales como LF, LG, MF, MG, HF y HG, *etc.*, las primeras letras L, M y H de los nombres del tipo significan el nivel de pH al comienzo de la disolución de HPMC-AS. Por ejemplo, L se refiere a un nivel bajo (*por ejemplo*, HPMC-AS comienza a disolverse cuando el valor de pH es superior a 5,5), M se refiere a un nivel medio (*por ejemplo*, HPMC-AS comienza a disolverse cuando el valor de pH es superior a 6,0), H se refiere a un nivel alto (*por ejemplo*, HPMC-AS comienza a disolverse cuando el valor de pH es superior a 6,5). Las segundas letras F y G se refieren al tamaño de partícula de HPMC-AS, donde F se refiere a polvo fino y G se refiere a granulado. En algunas realizaciones, el tipo de HPMC-AS es LF; en algunas realizaciones, el tipo de HPMC-AS es MF; en algunas realizaciones, el tipo de HPMC-AS es HG.

[0037] Por "dispersión sólida" se entiende una dispersión molecular de un compuesto, particularmente una sustancia farmacológica dentro de un portador. El término dispersión sólida en general significa un sistema en estado sólido que comprende al menos dos componentes, donde un componente se dispersa de manera sustancialmente uniforme a lo largo de los otros componentes. Por ejemplo, las dispersiones sólidas pueden ser la dispersión de uno o más ingredientes activos en un portador o matriz inerte en estado sólido, preparada mediante los procedimientos de fusión, disolvente o disolvente de fusión. Si bien no se desea limitarse a la teoría, en una dispersión sólida, el fármaco puede estar presente en un estado molecular, estado coloidal, estado metaestable o un estado amorfo. La formación de una dispersión molecular puede proporcionar un medio para reducir el tamaño de partícula a niveles casi moleculares (es decir, no hay partículas).

[0038] El término "solubilidad" significa solubilidad de nilotinib o sus sales farmacéuticamente aceptables en medios acuosos tales como agua, tampón, fluido gastrointestinal simulado, fluido gastrointestinal y similares.

[0039] El término "in vivo" en general significa en el cuerpo vivo de una planta o animal, mientras que el término "in vitro" generalmente significa fuera del cuerpo y en un entorno artificial.

[0040] Como se usa en esta invención, el término "formulación de referencia" es una formulación que se usa para comparación. Preferentemente, la formulación de referencia puede referirse a una forma de dosificación oral que contiene 50 mg, 150 mg o 200 mg de clorhidrato de nilotinib. Preferiblemente, la formulación de referencia corresponde a una forma de dosificación oral de nilotinib, que actualmente se comercializa bajo el nombre comercial TASIGNA®.

[0041] El término "sujeto" se refiere a un animal, incluido un ser humano o no humano (por ejemplo, perros beagle). Los términos paciente y sujeto se pueden usar indistintamente.

Mejora de la Biodisponibilidad y Reducción/Eliminación del Efecto de Alimentos

[0042] El término "biodisponibilidad" indica el grado en que un fármaco u otra sustancia es utilizada por un tejido diana después de la administración. Por ejemplo, "biodisponibilidad" puede referirse a la fracción de fármaco absorbido después de la administración a un sujeto o paciente en estado de alimentación o en ayunas. En determinados aspectos, en estado de ayuno, la biodisponibilidad de nilotinib cuando se formula como se describe en esta invención es de al menos aproximadamente el 15 %, pero puede ser superior al 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 % de la dosis administrada.

[0043] El término "tiempo máximo de concentración de fármaco en plasma ($T_{m\acute{a}x}$)" significa el tiempo en el que se alcanza la concentración máxima de fármaco en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) después de la administración del fármaco.

[0044] El término "concentración máxima de fármaco en plasma ($C_{m\acute{a}x}$)" significa la concentración máxima de fármaco en plasma alcanzada después de la administración del fármaco.

[0045] El término " $AUC_{0-\infty}$ " significa el área bajo una curva de concentración de fármaco en plasma-tiempo desde el punto de tiempo de 0 hasta el infinito después de la administración del fármaco, y el término " AUC_{0-t} " significa el área bajo una curva de concentración de fármaco en plasma-tiempo desde el punto de tiempo de 0 hasta t después

de la administración del fármaco.

[0046] Como se usa en esta invención, el término "biodisponibilidad mejorada" se refiere a un aumento en la concentración del ingrediente activo en el fluido corporal proporcionado por las composiciones en esta invención en comparación con la concentración del ingrediente activo en el fluido corporal obtenido a partir de una formulación de referencia en condiciones idénticas. En determinados aspectos, en estado de ayuno, la biodisponibilidad de nilotinib cuando se formula como se describe en esta invención mejora al menos aproximadamente el 15 %, pero puede ser superior al 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 % de la dosis administrada en comparación con una formulación de referencia en condiciones idénticas.

[0047] Se hará referencia a lo largo de esta memoria descriptiva a la administración de una composición farmacéutica en condiciones de alimentación o en ayunas. Se entiende bien en la técnica que el rendimiento farmacocinético de algunas composiciones se ve afectado por la presencia o ausencia de alimentos en el sistema gastrointestinal. Por lo tanto, estas referencias se refieren a las circunstancias de administración normalmente aceptadas que se denominan en la técnica "alimentado" o "en ayunas".

[0048] Como se usa en esta invención, el término "estado de ayuno" significa que el ser humano u otro mamífero no ha ingerido 500 calorías o más de 500 calorías durante al menos dos horas antes de tomar la forma de dosificación oral sólida de nilotinib y durante al menos dos horas después de tomar la forma de dosificación oral sólida de nilotinib.

[0049] Como se usa en esta invención, el término "estado alimentado" se refiere a un ser humano que ha comido un desayuno estándar alto en grasa de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) (u otra comida que contenga una cantidad comparable de grasa y calorías) dentro de dicho período de tiempo. La comida es alta tanto en grasa (aproximadamente el 50 % del contenido calórico total de la comida) como en calorías (aproximadamente 800-1000 calorías).

[0050] El término "efecto alimentario", como se usa en esta invención, significa interacciones entre alimentos y fármacos que disminuyen o aumentan el grado de absorción del fármaco. En otras palabras, la biodisponibilidad de un fármaco se altera cuando se administra en ayunas, en comparación con el fármaco cuando se administra en ayunas. Puede referirse a una diferencia relativa en uno o más de AUC_{∞} , AUC_{0-t} y/o $C_{m\acute{a}x}$ de un fármaco, cuando dicho fármaco o una formulación del mismo se administra por vía oral a un ser humano, concomitantemente con alimentos o en un estado alimentado en comparación con los mismos valores cuando la misma formulación se administra en un estado de ayuno o sin alimentos.

[0051] En determinados aspectos, el efecto de los alimentos puede definirse como la relación de los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y/o AUC del fármaco probado en estados alimentados versus en ayunas. La medición de los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y/o AUC del fármaco probado en estados alimentados y en ayunas es una práctica estándar en la técnica. La reducción del efecto de los alimentos se puede determinar comparando el valor de la relación de la composición o composición farmacéutica de la invención y el valor de una composición sin la forma solubilizada descrita en esta invención.

[0052] En determinados aspectos, las composiciones farmacéuticas descritas en esta invención reducen o eliminan el efecto de los alimentos. Como se usa en esta invención, "reducir el efecto de los alimentos" se refiere a reducir la diferencia en la biodisponibilidad, por ejemplo, AUC_{∞} , AUC_{0-t} y/o $C_{m\acute{a}x}$ para un fármaco administrado en ayunas en comparación con el fármaco administrado en ayunas. En determinados aspectos, se elimina el efecto de los alimentos. Por lo tanto, tras la administración por vía oral de una composición farmacéutica como se describe en esta invención, a un mamífero que lo necesita, no hay un efecto alimentario significativo. En otras palabras, la diferencia entre un parámetro farmacocinético medido después de la administración por vía oral a un mamífero con y sin alimentos, respectivamente, es inferior al 40 %, por ejemplo, inferior al 35 %, inferior al 30 %, inferior al 25 %, inferior al 20 %, inferior al 15 %, inferior al 10 o inferior al 5 %. Preferentemente, la composición o la composición farmacéutica de la invención tiene al menos un 15 % de efecto alimentario reducido, preferentemente un 20 %, preferentemente un 25 %, preferentemente un 30 %, preferentemente un 40 %, de efecto alimentario reducido.

[0053] Los parámetros farmacocinéticos para las composiciones se pueden medir en un estudio de dosis única o múltiple utilizando un diseño replicado o no replicado. Por ejemplo, los parámetros farmacocinéticos se pueden medir en un estudio farmacocinético de dosis única utilizando un diseño cruzado de dos períodos y dos secuencias. Como alternativa, también se puede usar un estudio cruzado de diseño replicado de cuatro períodos. Los parámetros farmacocinéticos que caracterizan la tasa y el alcance de la absorción de nilotinib se evalúan estadísticamente. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero hasta el momento de la medición de la última concentración cuantificable (AUC_{0-t}) y hasta el infinito ($AUC_{0-\infty}$), $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ se puede determinar según técnicas estándar. El análisis estadístico de los datos farmacocinéticos se realiza en datos transformados logarítmicos (por ejemplo, datos de AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ o $C_{m\acute{a}x}$) usando análisis de varianza (ANOVA).

[0054] La diferencia en el AUC de las composiciones en esta invención, cuando se administran en la alimentación frente al estado en ayunas, preferentemente es inferior a aproximadamente el 100 %, inferior a

aproximadamente el 90 %, inferior a aproximadamente el 80 %, inferior a aproximadamente el 70 %, inferior a aproximadamente el 65 %, inferior a aproximadamente el 60 %, inferior a aproximadamente el 55 %, inferior a aproximadamente el 50 %, inferior a aproximadamente el 45 %, inferior a aproximadamente el 40 %, inferior a aproximadamente el 35 %, inferior a aproximadamente el 30 %, inferior a aproximadamente el 25 %, inferior a aproximadamente el 20 %, inferior a aproximadamente el 15 %, inferior a aproximadamente el 10 %, inferior a aproximadamente el 5 % o inferior a aproximadamente el 3 %.

[0055] La diferencia en $C_{m\acute{a}x}$ de las composiciones en esta invención, cuando se administran en alimentación frente al estado en ayunas, preferentemente es inferior a aproximadamente el 100 %, inferior a aproximadamente el 90 %, inferior a aproximadamente el 80 %, inferior a aproximadamente el 70 %, inferior a aproximadamente el 65 %, inferior a aproximadamente el 60 %, inferior a aproximadamente el 55 %, inferior a aproximadamente el 50 %, inferior a aproximadamente el 45 %, inferior a aproximadamente el 40 %, inferior a aproximadamente el 35 %, inferior a aproximadamente el 30 %, inferior a aproximadamente el 25 %, inferior a aproximadamente el 20 %, inferior a aproximadamente el 15 %, inferior a aproximadamente el 10 %, inferior a aproximadamente el 5 % o inferior a aproximadamente el 3 %.

[0056] En algunos aspectos, después de la administración de la composición farmacéutica a sujetos (*por ejemplo*, sujetos alimentados o sujetos en ayunas), la biodisponibilidad media es superior a aproximadamente el 20 % (por ejemplo, superior al 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o incluso el 99 %) o entre aproximadamente el 20 % y aproximadamente el 90 % (por ejemplo, del 20 % al 30 %, del 20 % al 40 %, del 20 % al 50 %, del 20 % al 60 %, del 20 % al 70 %, del 20 % al 80 %, del 20 % al 90 %, del 30 % al 40 %, del 30 % al 50 %, del 30 % al 60 %, del 30 % al 70 %, del 30 % al 80 %, del 30 % al 90 %, del 40 % al 50 %, del 40 % al 60 %, del 40 % al 70 %, del 40 % al 80 %, del 40 % al 90 %, del 50 % al 60 %, del 50 % al 70 %, del 50 % al 80 %, del 50 % al 90 %, del 60 % al 70 %, del 60 % al 80 %, del 60 % al 90 %, del 70 % al 80 %, del 70 % al 90 % y del 80 % al 90 %).

[0057] En algunos aspectos, la relación de la biodisponibilidad media para sujetos alimentados con respecto a la biodisponibilidad media para sujetos en ayunas es de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0 (por ejemplo, de 1,0 a 1,1, de 1,0 a 1,2, de 1,0 a 1,3, de 1,0 a 1,4, de 1,0 a 1,5, de 1,0 a 1,6, de 1,0 a 1,7, de 1,0 a 1,8, de 1,0 a 1,9, de 1,3 a 1,4, de 1,3 a 1,5, de 1,3 a 1,6, de 1,3 a 1,7, de 1,3 a 1,8, de 1,3 a 1,9, de 1,3 a 2,0, de 1,5 a 1,6, de 1,5 a 1,7, de 1,5 a 1,8, de 1,5 a 1,9, de 1,5 a 2,0, de 1,7 a 1,8, de 1,7 a 1,9, de 1,7 a 2,0, de 1,8 a 1,9 y de 1,8 a 2,0).

[0058] En algunos aspectos, la administración de la composición farmacéutica a sujetos alimentados y en ayunas produce un coeficiente de variación en AUC_{0-t} , $T_{m\acute{a}x}$, $C_{m\acute{a}x}$ y/o AUC_{∞} de menos de alrededor de 60 % (por ejemplo, menos de 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 % y 15 %). En realizaciones particulares, el coeficiente de variación en $C_{m\acute{a}x}$ y/o AUC_V es de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 60 % (*por ejemplo*, del 20 % al 30 %, del 20 % al 35 %, del 20 % al 40 %, del 20 % al 45 %, del 20 % al 50 %, del 20 % al 55 %, del 30 % al 35 %, del 30 % al 40 %, del 30 % al 45 %, del 30 % al 50 %, del 30 % al 55 %, del 30 % al 60 %, del 35 % al 40 %, del 35 % al 45 %, del 35 % al 50 %, del 35 % al 55 %, del 35 % al 60 %, del 40 % al 45 %, del 40 % al 50 %, del 40 % al 55 %, del 40 % al 60 %, del 45 % al 50 %, del 45 % al 55 %, del 45 % al 60 %, del 50 % al 55 %, del 50 % al 60 % y del 55 % al 60 %).

[0059] En algunos aspectos, la administración de la composición farmacéutica a un sujeto en ayunas produce una $C_{m\acute{a}x}$ media que es mayor que alrededor de 100 ng/mL (por ejemplo, mayor que alrededor de 150 ng/mL, 200 ng/mL, 250 ng/mL, 300 ng/mL, 350 ng/mL, 400 ng/mL, 450 ng/mL, 500 ng/mL, 550 ng/mL, 600 ng/mL, 650 ng/mL, 700 ng/mL, 750 ng/mL, 800 ng/mL, 850 ng/mL, 900 ng/mL, 950 ng/mL y/o hasta alrededor de 1000 ng/mL) para una dosis equivalente de 50 mg de nilotinib.

[0060] En algunos aspectos, la administración de la composición farmacéutica a un sujeto en ayunas produce un $AUC_{0-\infty}$ promedio que es mayor que alrededor de 1500 hr*ng/mL (*por ejemplo*, mayor que 1500 hr*ng/mL, 1600 hr*ng/mL, 1700 hr*ng/mL, 1800 hr*ng/mL, 1900 hr*ng/mL, 2000 hr*ng/mL, 2100 hr*ng/mL, 2200 hr*ng/mL, 2300 hr*ng/mL, 2400 hr*ng/mL, 2500 hr*ng/mL, 2600 hr*ng/mL, 2700 hr*ng/mL, 2800 hr*ng/mL, 2900 hr*ng/mL y/o mayor que alrededor de 3000 hr*ng/mL) para una dosis equivalente de 50 mg de nilotinib.

55 **Sales Farmacéuticamente Aceptables de Nilotinib**

[0061] Las sales farmacéuticamente aceptables de nilotinib pueden formarse como sales de adición de ácidos, por ejemplo, con ácidos orgánicos o inorgánicos.

[0062] Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos halógenos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

[0063] Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos o sulfámicos, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adipico, ácido pimélico, ácido málico, ácido tartárico,

ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido cinámico u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico. Las sales de nilotinib para preparar las composiciones inventivas en esta invención son tartrato de nilotinib y fumarato de nilotinib.

5 Dispersiones Sólidas de Nilotinib

[0064] El término «dispersión sólida» se refiere a un sistema en un estado sólido que comprende al menos dos componentes, donde un componente se dispersa por todo el otro componente o componentes.

10 **[0065]** Las dispersiones sólidas de nilotinib pueden formarse mediante cualquier técnica convencional, por ejemplo, secado por pulverización, comolienda, extrusión de fusión en caliente, liofilización, evaporación rotatoria, evaporación de disolvente, coprecipitación, liofilización o cualquier procedimiento de eliminación de disolvente adecuado. Las dispersiones sólidas descritas de nilotinib en esta invención solicitud pueden comprender formas cristalinas y/o amorfas de base libre de nilotinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0066] El material de partida de nilotinib utilizado en el procedimiento para la preparación de la dispersión sólida puede ser una forma cristalina o amorfa. De manera alternativa, se puede obtener *in situ* a partir de una etapa de procesamiento anterior.

20

[0067] El nilotinib en la dispersión sólida obtenida puede estar presente en forma cristalina o amorfa.

[0068] Un sólido que está en la forma de estado sólido "amorfo" significa que está en un estado no cristalino. Los sólidos amorfos por lo general poseen una disposición molecular de corto alcance similar a cristales, pero no un orden de empaque molecular de largo alcance como se encuentra en sólidos cristalinos. La forma de estado sólido de un sólido, tal como la sustancia farmacológica en la dispersión amorfa, se puede determinar mediante microscopía de luz polarizada, difracción de rayos X en polvo (XPRD), calorimetría diferencial de barrido (DSC) u otras técnicas estándar conocidas por los expertos en la materia. Preferentemente, el sólido amorfo contiene la sustancia farmacológica en una forma de estado sólido sustancialmente amorfa, por ejemplo, al menos aproximadamente el 80 % de la sustancia farmacológica en la dispersión está en una forma amorfa, más preferentemente al menos aproximadamente el 90 % de la sustancia farmacológica en la dispersión está en una forma amorfa, y lo más preferentemente al menos aproximadamente el 95 % de la sustancia farmacológica en la dispersión está en forma amorfa.

35 **[0069]** En algunas realizaciones, al menos aproximadamente el 90 % (por ejemplo, al menos el 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o incluso el 99,9 %, tal como del 90 % al 99,9 %, del 90 % al 99,5 %, del 90 % al 99 %, del 90 % al 98 %, del 90 % al 97 %, del 90 % al 96 %, del 90 % al 95 %, del 95 % al 99,9 %, del 95 % al 99,5 %, del 95 % al 99 %, del 95 % al 98 %, del 95 % al 97 % y del 95 % al 96 %) de nilotinib está en forma amorfa.

40 **[0070]** La dispersión sólida puede estar en una sola fase, tal como soluciones cristalinas sustitucionales o intersticiales o soluciones amorfas; o puede ser un sistema de dos fases tal como dispersiones de eutécticos, fármaco cristalino y vehículo amorfo o fármaco amorfo y vehículo amorfo. Las soluciones sólidas son una fase única resultante de la dispersión de dos compuestos entre sí, a su nivel molecular.

45 **[0071]** Los inventores de la presente solicitud han descubierto que una composición que comprende una dispersión sólida amorfa de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib que comprende succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa como portador farmacéuticamente aceptable y al menos un ácido orgánico en una determinada relación, puede aumentar la solubilidad de nilotinib en el tracto gastrointestinal y puede mejorar el problema de precipitación o cristalización, aumentando así la absorción de nilotinib *in vivo* y su biodisponibilidad.

50

[0072] En otro aspecto, la composición puede alterar el comportamiento de absorción de nilotinib *in vivo*, aumentando la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC sin prolongar la $T_{m\acute{a}x}$ en estado de ayuno.

[0073] En determinados aspectos, un portador farmacéuticamente aceptable utilizado en la dispersión sólida puede ser un polímero entérico o no entérico.

55

[0074] Polímeros entéricos son ftalato de acetato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, ftalato de metilcelulosa, ftalato de etilhidroximetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS), maleato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, ftalato de butirato de polivinilo, ftalato de acetato de polivinilo, un copolímero de ácido metacrílico/acrilato de etilo y un copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo. Polímeros no entéricos son hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polivinilpirrolidona (povidona), poli(vinilpirrolidona/acetato de vinilo) (copovidona), copolímero de injerto de polivinilcaprolactama/acetato de polivinilo/polietilenglicol, copolímero de injerto de polietilenglicol/alcohol polivinílico, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, alcohol

65

polivinílico, alcohol polivinílico parcialmente saponificado, hidroxistearato de macroglicerol, polietilenglicol y maltodextrinas.

[0075] La composición farmacéutica incluye una dispersión sólida amorfa de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib y succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa como portador farmacéuticamente aceptable, donde la relación en peso de nilotinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al portador farmacéuticamente aceptable es de aproximadamente 1:6 a aproximadamente 1:1 (*por ejemplo*, de 1:6 a 1:2, de 1:6 a 1:2,5, de 1:6 a 1:3, de 1:6 a 1:3,5, de 1:6 a 1:4, de 1:6 a 1:4,5, de 1:6 a 1:5, de 1:5 a 1:2, de 1:5 a 1:2,5, de 1:5 a 1:3, de 1:5 a 1:3,5, de 1:5 a 1:4, de 1:5 a 1:4,5, de 1:5 a 1:1,5, de 1:4 a 1:1,5, de 1:4 a 1:2, de 1:4 a 1:2,5, de 1:4 a 1:3, de 1:4 a 1:3,5, de 1:3 a 1:1,5, de 1:3 a 1:2, de 1:3 a 1:2,5, y de 1:2 a 1:1,5).

[0076] En determinadas realizaciones, la sal de nilotinib y el portador farmacéuticamente aceptable están presentes en una relación de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:6 (p/p), aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:4 (p/p), preferentemente en la relación de aproximadamente 1:3 (p/p).

[0077] Las dispersiones sólidas en esta invención pueden incluir opcionalmente uno o más ácidos orgánicos. El ácido orgánico se puede seleccionar de ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido cinámico y ácido ascórbico. La concentración de ácido orgánico en las composiciones de la invención puede variar de alrededor de 10 mg a alrededor de 300 mg.

[0078] En realizaciones, el fumarato de nilotinib o el tartrato de nilotinib, y el ácido orgánico están presentes en una relación de 1:0,5 a 1:5, preferentemente presentes en una relación de 1:2, más preferentemente presentes en una relación de 1:1.

[0079] Dispersiones sólidas en esta invención pueden incluir opcionalmente uno o más solubilizantes, *es decir*, aditivos que aumentan la solubilidad del ingrediente activo farmacéutico en la dispersión sólida o aditivos que actúan como agentes formadores de poros en la dispersión sólida. Los solubilizantes adecuados para su uso en las composiciones en esta invención incluyen manitol, transcutool, alcohol polivinílico, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, glicofulol y transcutool. La concentración de solubilizante varía de alrededor del 1 % a alrededor del 30 % p/p de la concentración del portador.

[0080] Las dispersiones sólidas amorfas en esta invención pueden incluir opcionalmente uno o más tensioactivos. Los tensioactivos son compuestos que son capaces de mejorar la humectación del fármaco y/o mejorar la disolución. Los tensioactivos pueden seleccionarse de tensioactivos hidrófilos o tensioactivos lipófilos o mezclas de los mismos. Los tensioactivos pueden ser tensioactivos aniónicos, no iónicos, catiónicos y zwitteriónicos. Tensioactivos según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, polioxietileno alquil aril éteres tales como polioxietileno lauril éter, polioxietileno cetil éter, polioxietileno estearil éter; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol tales como monolaurato de PEG, dilaurato de PEG, diestearato de PEG, dioleato de PEG; éster de ácido graso de polioxietilensorbitán tal como polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80; monoésteres de ácidos grasos de sorbitán tales como monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, trioleato de sorbitán, lauril sulfato de sodio, dioctil sulfosuccinato de sodio (DOSS), lecitina, alcohol esteárico, alcohol cetoesteárico, colesterol, aceite de ricina de polioxietileno, glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno, cremophor RH 40 y similares o combinaciones de los mismos. La concentración de tensioactivo varía de alrededor del 1 % a alrededor del 10 % p/p de la concentración del vehículo.

[0081] En algunos aspectos en esta invención, el porcentaje de carga de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib en dispersión sólida es de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 90 % (p/p) (*por ejemplo*, del 1 % al 19 %, del 10 % al 19 %, del 10 % al 20 %, del 10 % al 30 %, del 10 % al 40 %, del 10 % al 50 %, del 10 % al 60 %, del 10 % al 70 %, del 10 % al 80 %, del 10 % al 90 %, del 20 % al 30 %, del 20 % al 40 %, del 20 % al 50 %, del 20 % al 60 %, del 20 % al 70 %, del 20 % al 80 %, del 20 % al 90 %, del 21 % al 30 %, del 21 % al 34 %, del 21 % al 40 %, del 21 % al 50 %, del 21 % al 60 %, del 21 % al 70 %, del 21 % al 80 %, del 21 % al 90 %, del 30 % al 40 %, del 30 % al 50 %, del 30 % al 60 %, del 30 % al 70 %, del 30 % al 80 %, del 30 % al 90 %, del 36 % al 40 %, del 36 % al 49 %, del 36 % al 60 %, del 36 % al 70 %, del 36 % al 80 %, del 36 % a 90 %, del 40 % al 50 %, del 40 % al 60 %, del 40 % al 70 %, del 40 % al 80 %, del 40 % al 90 %, del 50 % al 60 %, del 50 % al 70 %, del 50 % al 80 %, del 50 % al 90 %, del 51 % al 60 %, del 51 % al 70 %, del 51 % al 80 %, del 51 % al 90 %, del 60 % al 70 %, del 60 % al 80 %, del 60 % al 90 %, del 70 % al 80 %, y del 70 % al 90 %). En algunas realizaciones preferidas de la invención, el porcentaje de carga de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib es de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 60 % (p/p) (*por ejemplo*, del 10 % al 20 %, del 10 % al 30 %, del 10 % al 40 %, del 10 % al 50 %, del 10 % al 60 %, del 20 % al 30 %, del 20 % al 40 %, del 20 % al 50 %, del 20 % al 60 %, del 30 % al 40 %, del 30 % al 50 %, del 30 % al 60 %, del 40 % al 50 % y del 40 % al 60 %).

[0082] Las dispersiones sólidas en esta invención solicitud se obtienen mediante uno o más de los procedimientos seleccionados de secado por pulverización, evaporación del disolvente, coprecipitación, extrusión de

fusión en caliente, cotrituración y liofilización. Las dispersiones sólidas obtenidas por la presente solicitud pueden estar presentes en forma cristalina o en forma amorfa.

5 **[0083]** En una realización, las dispersiones sólidas amorfas de las sales de nilotinib se obtienen mediante extrusión por fusión en caliente. El término extrusión de fusión en caliente o extrusión de fusión en caliente se usa en esta invención para describir un procedimiento mediante el cual una composición se calienta y/o comprime a un estado fundido (o ablandado) y posteriormente se fuerza a través de un orificio en un troquel donde el producto extruido se conforma en su forma final en la que se solidifica al enfriarse. La mezcla se transporta a través de una o más zonas de calentamiento, generalmente mediante un mecanismo de tornillo. El tornillo o los tornillos son girados por un motor de velocidad variable dentro de un barril cilíndrico donde solo existe un pequeño espacio entre el diámetro exterior del tornillo y el diámetro interior del barril. En esta conformación, se crea un alto cizallamiento en la pared del barril y entre el tornillo sinfín por lo que los diversos componentes de la mezcla de polvo se mezclan y disgregan bien. El troquel puede ser un troquel de doble colector, de múltiples colectores o de estilo de bloque de alimentación.

15 **[0084]** La extrusión de fusión en caliente utilizada para la preparación de la composición farmacéutica en esta invención debe llevarse a cabo a temperaturas inferiores a 200 °C. Preferentemente, la extrusión de fusión en caliente se lleva a cabo a una temperatura de 30-170 °C, más preferentemente a una temperatura de 120-160 °C. La extrusión por fusión en caliente debe llevarse a cabo a una temperatura que permita la disolución de nilotinib o sus sales farmacéuticamente aceptables utilizadas como material de partida dentro de la mezcla de polímero entérico y 20 opcionalmente al menos un ácido orgánico.

[0085] En una realización, las dispersiones sólidas amorfas de las sales de nilotinib se obtienen mediante un procedimiento de secado por pulverización. Las dispersiones secadas por pulverización se obtienen disolviendo el fármaco y el portador en un disolvente orgánico y a continuación secando por pulverización la solución. La formulación 25 y las condiciones del procedimiento se eligen de modo que el disolvente se evapore rápidamente de las gotitas, lo que permite un tiempo insuficiente para la separación de fases o la cristalización.

[0086] En una realización, la sal de nilotinib, el al menos un polímero entérico y opcionalmente al menos un ácido orgánico se mezclan con uno o más disolventes orgánicos. Disolventes adecuados para la mezcla se 30 seleccionan de metanol, etanol, isopropanol (IPA), acetato de etilo, diclorometano (DCM), cloruro de etileno, cloroformo, acetonitrilo, acetona y mezclas de los mismos.

[0087] En una realización, las dispersiones sólidas amorfas secadas por pulverización de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib se obtienen mediante un procedimiento que comprende; mezclar la sal de nilotinib, al menos un 35 polímero entérico (HPMC-AS) y opcionalmente al menos un ácido orgánico en una mezcla de DCM y metanol (1:1) y secar por pulverización la solución usando un secador por pulverización. En otra realización, las dispersiones sólidas amorfas secadas por pulverización de nilotinib se obtienen mediante un procedimiento que comprende; mezclar la sal de nilotinib, al menos un polímero entérico y opcionalmente al menos un ácido orgánico en metanol y secar por pulverización la solución usando un secador por pulverización. El equipo de secado por pulverización, las cantidades 40 de disolvente y las condiciones del procedimiento son seleccionados por un experto en la materia según los requisitos.

[0088] Las dispersiones sólidas amorfas resultantes de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib pueden mezclarse con uno o más excipientes, como se describe en esta invención, y a continuación granularse y/o compactarse para producir una mezcla final para encapsular o formar comprimidos. En realizaciones particulares, la 45 dispersión sólida amorfa de nilotinib puede combinarse con uno o más excipientes para formar gránulos, por ejemplo, tales como un agente aglutinante, un relleno, un agente disgregante, un agente humectante, un deslizante y un lubricante.

Composiciones Farmacéuticas que Comprenden Dispersiones Sólidas de Nilotinib

50 **[0089]** La dispersión sólida se puede usar para llenar cualquiera de las formas de dosificación unitaria descritas en esta invención (por ejemplo, una cápsula) o para formar comprimidos. La dispersión sólida puede opcionalmente procesarse adicionalmente antes del llenado o la formación de comprimidos. El procesamiento adicional ejemplar incluye esferonizar, granular, moler, moldear por inyección, tamizar y/o calandrar la dispersión sólida.

55 **[0090]** Las dispersiones sólidas amorfas de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib en esta invención solicitud se pueden someter opcionalmente a un procedimiento de reducción del tamaño de partícula antes o después de completar el secado del producto para producir los tamaños y distribuciones de partícula deseados. La molienda o micronización se puede realizar para lograr los tamaños o distribuciones de partículas deseados. El equipo que se 60 puede usar para la reducción del tamaño de partícula incluye, de modo no taxativo, molinos de bolas, molinos de rodillos, molinos de martillos y molinos de chorro.

[0091] En otro aspecto general, se proporciona una dispersión sólida de nilotinib que comprende una forma amorfa de nilotinib que tiene distribuciones de tamaño de partícula donde D90 es menos de aproximadamente 500 65 micrómetros o menos de aproximadamente 200 micrómetros o menos de aproximadamente 100 micrómetros o menos

de aproximadamente 50 micrómetros o menos de aproximadamente 40 micrómetros o menos de aproximadamente 30 micrómetros o menos de aproximadamente 20 micrómetros o menos de aproximadamente 10 micrómetros o cualquier otro tamaño de partícula adecuado.

5 **[0092]** La dispersión sólida amorfa de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib se puede combinar con excipientes farmacéuticamente aceptables para preparar otras composiciones farmacéuticas, o una forma de dosificación terminada. El uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales se seleccionan de diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, tensioactivos, solubilizantes, agentes estabilizantes, antioxidantes, colores, sabores, conservantes y combinaciones de los mismos.

10

[0093] En una realización, las composiciones farmacéuticas que comprenden una dispersión sólida amorfa de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib y excipientes farmacéuticamente aceptables se preparan usando, entre otros, granulación húmeda, granulación seca y compresión directa.

15 **[0094]** En una realización, las composiciones farmacéuticas que comprenden una dispersión sólida amorfa de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib y excipientes farmacéuticamente aceptables se preparan mediante el uso de compresión directa, cuyo procedimiento comprende mezclar una dispersión sólida amorfa de nilotinib y excipientes farmacéuticamente aceptables, la mezcla resultante se comprime para formar un comprimido o se carga en cápsulas de gelatina dura.

20

[0095] En una realización, las composiciones farmacéuticas que comprenden una dispersión sólida amorfa de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib y excipientes farmacéuticamente aceptables se preparan mediante el uso de granulación en seco, donde la granulación en seco se lleva a cabo mediante compactación directa o compactación con rodillo o ambas.

25

[0096] En una realización, las composiciones farmacéuticas que comprenden una dispersión sólida amorfa de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib y excipientes farmacéuticamente aceptables se preparan mediante el uso de granulación en seco por compactación directa, cuyo procedimiento comprende comprimir la mezcla de dispersión sólida amorfa de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib y material intragranular en porciones compactas, las porciones compactas comprimidas se muelen y se pasan a través de un tamiz de desorden manual o automáticamente, lo que da como resultado gránulos. Los gránulos resultantes se mezclaron con material extragranular. Esta mezcla final se comprime para formar un comprimido o se rellena en cápsulas de gelatina dura.

30

[0097] En una realización, las composiciones farmacéuticas que comprenden una dispersión sólida amorfa de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib y excipientes farmacéuticamente aceptables se preparan mediante el uso de granulación en seco por compactación con rodillos, cuyo procedimiento comprende hacer pasar una mezcla de dispersión sólida amorfa de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib y material intragranular entre dos rodillos de alta presión para formar material consolidado y densificado, el material densificado resultante se reduce a continuación a un tamaño de gránulo uniforme mediante molienda, que a continuación se mezclaron con material extragranular. Esta mezcla final se comprime para formar un comprimido o se rellena en cápsulas de gelatina dura.

40

[0098] En una realización, las composiciones farmacéuticas que comprenden una dispersión sólida amorfa de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib y excipientes farmacéuticamente aceptables se preparan mediante granulación húmeda, cuyo procedimiento comprende: (a) mezclar la dispersión sólida amorfa de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib y excipientes farmacéuticamente aceptables (b) agregar suficiente disolvente, donde el disolvente se selecciona de agua, isopropanol, etanol, a la mezcla obtenida de la etapa (a) bajo cizallamiento para generar gránulos; (c) moler o triturar los gránulos seguido de tamizado de dichos gránulos; opcionalmente mezclar con otros excipientes. Esta mezcla final se comprime para formar un comprimido o se rellena en cápsulas de gelatina dura.

45

50 **[0099]** La invención también se refiere a composiciones que comprenden una dispersión sólida amorfa de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib para administración por vía oral, dispersión sólida que comprende además al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un ácido orgánico, composición que comprende (a) una porción de liberación inmediata y (b) una porción de liberación modificada, donde el ácido orgánico puede estar presente en la porción de liberación inmediata o de liberación modificada o puede estar presente en ambas porciones.

55

[0100] Como se usa en esta invención, el término "liberación inmediata" se refiere a la liberación rápida de la mayoría del compuesto terapéutico. Condiciones particularmente útiles para la liberación inmediata son la liberación de al menos o igual a aproximadamente el 80 % del compuesto terapéutico dentro de los treinta minutos posteriores a la ingestión oral. Las condiciones particulares de liberación inmediata para un compuesto terapéutico específico serán reconocidas o conocidas por un experto en la materia.

60

[0101] Como se usa en esta invención, el término "liberación modificada" se refiere a una liberación más lenta de la mayoría del compuesto terapéutico en comparación con las formas de dosificación de liberación inmediata. Las condiciones particulares de liberación modificada para un compuesto terapéutico específico serán reconocidas o

65

conocidas por un experto en la materia.

[0102] Las composiciones se fabrican mediante procedimientos tales como compresión directa, granulación en húmedo o granulación en seco. Las composiciones farmacéuticas están en forma de formas de dosificación oral, preferentemente formas de dosificación oral sólidas, que incluyen cápsulas, comprimidos y multipartículas.

[0103] Físicamente, la combinación de ingrediente activo y vehículo puede formar una dispersión sólida, es decir, el ingrediente activo se dispersa en el vehículo en forma de partículas, o puede formar una solución sólida, es decir, el ingrediente activo se disuelve en el vehículo a nivel molecular. El ingrediente activo y el vehículo también pueden formar una dispersión sólida que tiene en ella una parte del ingrediente activo disuelto a nivel molecular. El estado físico de la dispersión y/o solución se puede determinar mediante el uso de diversas técnicas tales como microscopía de etapa caliente (HSM - *Hot Stage Microscopy*), calorimetría diferencial de barrido (DSC - *Differential Scanning Calorimetry*), microscopía electrónica de barrido (MEB - *Scanning Electron Microscopy*) opcionalmente en combinación con rayos X dispersivos de energía (EDX - *Energy Dispersive X-ray*) y difracción de rayos X en polvo.

[0104] En una realización, las dispersiones sólidas amorfas inventivas de tartrato de nilotinib en esta invención solicitan comprenden tartrato de nilotinib, al menos un polímero entérico y al menos un ácido orgánico, donde el polímero entérico es HPMC-AS y el ácido orgánico es ácido tartárico. Específicamente, el tartrato de nilotinib y HPMC-AS están presentes en una relación de 1:3 (p/p), el tartrato de nilotinib y el ácido tartárico están presentes en una relación de 1:1 (p/p).

[0105] En una realización, las dispersiones sólidas amorfas inventivas de fumarato de nilotinib en esta invención solicitan comprenden fumarato de nilotinib, al menos un polímero entérico y al menos un ácido orgánico, donde el polímero entérico es HPMC-AS y el ácido orgánico es ácido fumárico. Específicamente, el fumarato de nilotinib y HPMC-AS están presentes en una relación de 1:3 (p/p), el fumarato de nilotinib y el ácido fumárico están presentes en una relación de 1:1 (p/p).

[0106] Una realización se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dispersiones sólidas amorfas de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib para administración por vía oral, donde al menos el 30 % de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib se libera en 60 minutos según lo determinado por el aparato de disolución USP II (paleta) a 75 rotaciones por minuto (rpm) en 500 mL de HCl 0,01M como medio de disolución.

[0107] Otra realización se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dispersiones sólidas amorfas de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib para administración por vía oral, donde al menos el 30 % de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib se libera en 60 minutos en medio HCl 0,01M, como se determina usando el aparato de disolución USP II (paleta) a 75 rpm en 500 mL de medio HCl 0,01M durante 60 minutos seguido de 900 mL de tampón de medio FeSSIF pH 5,0 ± 0,05 y tampón de medio FaSSIF durante 90 minutos a 37 ± 0,5 °C.

[0108] En una realización, las dispersiones sólidas amorfas obtenidas de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib se combinan con otros excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes, aglutinantes, agentes disgregantes, deslizantes, lubricantes, plastificantes, colorantes y tensioactivos para convertirlas en una forma de dosificación terminada. Las composiciones farmacéuticas que comprenden dispersiones sólidas amorfas inventivas de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib y excipientes farmacéuticamente aceptables se preparan mediante el uso de procedimientos tales como granulación húmeda, granulación en seco, compresión directa, preferiblemente granulación seca. El procedimiento de granulación en seco puede llevarse a cabo mediante compactación directa o compactación con rodillo o ambas.

[0109] Las composiciones farmacéuticas que comprenden dispersiones sólidas amorfas de nilotinib o tartrato de nilotinib y excipientes farmacéuticamente aceptables pueden prepararse usando granulación en seco por compactación directa, cuyo procedimiento comprende comprimir la mezcla de las dispersiones sólidas amorfas de nilotinib y excipientes intragranulares en una porción compacta; las porciones compactas comprimidas se muelen y se pasan a través de la tamiz de malla de forma manual o automática. Los gránulos resultantes se mezclan con excipientes extragranulares. Esta mezcla final se comprime en tabletas o se llena en cápsulas.

[0110] Las composiciones farmacéuticas que comprenden dispersiones sólidas amorfas de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib y excipientes farmacéuticamente aceptables también se pueden preparar usando granulación seca por compactación con rodillos, cuyo procedimiento comprende hacer pasar una mezcla de dispersión sólida y excipientes intragranulares entre dos rodillos de alta presión para formar material consolidado y densificado; el material densificado resultante se reduce a continuación a un tamaño de gránulo uniforme mediante molienda, que a continuación se mezclan con excipientes extragranulares. Esta mezcla final se comprime en tabletas o se llena en cápsulas.

[0111] Las composiciones farmacéuticas que comprenden dispersiones sólidas amorfas de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib y excipientes farmacéuticamente aceptables también se pueden preparar usando compresión directa, cuyo procedimiento comprende mezclar las dispersiones sólidas amorfas de fumarato de nilotinib

o tartrato de nilotinib y excipientes farmacéuticamente aceptables; la mezcla resultante se comprime en comprimidos o se rellena en cápsulas.

5 **[0112]** Las composiciones farmacéuticas que comprenden dispersiones sólidas amorfas de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib y excipientes farmacéuticamente aceptables también se pueden preparar mediante granulación húmeda, procedimiento que comprende: (a) mezclar dispersiones sólidas amorfas de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib y excipientes farmacéuticamente aceptables (b) añadir suficiente disolvente, donde el disolvente se selecciona de agua, isopropanol, etanol, a la mezcla obtenida de la etapa (a) bajo cizallamiento para generar gránulos; (c) moler o triturar los gránulos seguido de tamizado de dichos gránulos; opcionalmente mezclar con otros
10 excipientes. Esta mezcla final se comprime en tabletas o se llena en cápsulas.

[0113] La composición farmacéutica en esta invención es preferentemente un material granulado/particulado. Los gránulos/partículas se pueden llenar en una cápsula o comprimir en un comprimido. El comprimido puede revestirse opcionalmente con un polímero entérico adicional o un revestimiento de liberación inmediata.
15

[0114] Además, los extruidos/gránulos en esta invención se pueden formular en cualquier forma de dosificación adecuada, que incluye, pero no se limita a, suspensiones orales, geles, comprimidos, cápsulas, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil y formulaciones mixtas de liberación inmediata y controlada.
20

[0115] Otros excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir, pero no se limitan a, diluyentes, aglutinantes, agentes disgregantes, tensioactivos, plastificantes, lubricantes, deslizantes, agentes quelantes, agentes de recubrimiento y similares o mezclas de los mismos como agentes extragranulares.

25 **[0116]** Los diluyentes adecuados incluyen celulosa microcristalina, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, celulosa en polvo, dextratos, dextrinas, excipientes de dextrosa, fructosa, caolín, lactitol, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, azúcar compresible, dulces de azúcar y similares.

30 **[0117]** En una realización, el diluyente se incluye en la porción intragranular o en la porción extragranular o en ambas. La concentración de diluyente varía de alrededor del 10 % a alrededor del 60 % p/p de la composición total. La concentración de diluyente en la porción intragranular varía de alrededor del 10 % a alrededor del 60 % p/p de la composición total, preferentemente de alrededor del 25 % a alrededor del 35 %.

35 **[0118]** Aglutinantes adecuados incluyen metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, celulosa microcristalina, gelatina, goma arábiga, etilcelulosa, alcohol polivinílico, pululano, almidón pregelatinizado, agar, tragacanto, alginato de sodio, propilenglicol y similares. La concentración de aglutinante varía de alrededor del 1 % a alrededor del 20 % p/p de la composición total, preferentemente de alrededor del 10 % a alrededor del 15 % p/p.
40

[0119] Agentes disgregantes adecuados incluyen croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), glicolato sódico de almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, almidón, celulosa cristalina, hidroxipropilalmidón, almidón pregelatinizado y similares y mezclas de los mismos. La concentración del agente desintegrante varía de alrededor del 1 % a alrededor del 10 %
45 p/p de la composición total.

[0120] Lubricantes/deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal (AEROSIL®), ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, aceite de ricino hidrogenado, ésteres de sacarosa de ácido graso, cera microcristalina, cera de abejas amarilla, cera de abejas blanca y similares y mezclas de los mismos. La
50 concentración de lubricante/deslizante varía de alrededor del 0,5 % a alrededor del 5 % p/p de la composición total.

[0121] Tensioactivos adecuados incluyen tensioactivos no iónicos e iónicos (catiónicos, aniónicos y zwitteriónicos) adecuados para su uso en formas de dosificación farmacéuticas. Estos incluyen ácidos grasos polietoxilados y sus derivados, por ejemplo, diestearato de polietilenglicol 400, dioleato de polietilenglicol 20, mono dilaurato de polietilenglicol 4 - 150 y estearato de polietilenglicol - 20 glicerilo; productos de transesterificación de alcohol - aceite, por ejemplo, polietilenglicol - 6 aceite de maíz; ácidos grasos poliglicerados, por ejemplo, poligliceril-6 pentaoleato; ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, por ejemplo, monocaprilato de propilenglicol; mono y diglicéridos, por ejemplo, ricinoleato de glicerilo; esteroles y derivados de esteroles; ésteres de ácidos grasos de sorbitán y sus derivados, por ejemplo, polietilenglicol - monooleato de sorbitán 20 y monolaurato de sorbitán; polietilenglicol alquil éter o fenoles, por ejemplo, polietilenglicol - 20 cetil éter y polietilenglicol - 10 - 100 nonil fenol; ésteres de azúcar, por ejemplo, monopalmítico de sacarosa; copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno conocidos como "poloxámero"; tensioactivos iónicos, por ejemplo, caproato de sodio, glicocolato de sodio, lecitina de soja, estearil fumarato de sodio, alginato de propilenglicol, octil sulfosuccinato de disodio y palmitoil carnitina; y similares y sus mezclas. La concentración de tensioactivo varía de alrededor del 0,5 % a alrededor del 10 % p/p de la composición
65 total.

[0122] Plastificantes adecuados incluyen polietilenglicol, propilenglicol, óxido de polietileno, 1,2-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, estireno glicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol y éter monoisopropílico, éter monoetílico de propilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, citrato de trietilo, citrato de acetil trietilo, citrato de tributilo y glicolato de alilo. La concentración de plastificante varía de alrededor del 0,5 % a alrededor del 10 % p/p de la composición total.

[0123] Agentes colorantes adecuados incluyen tintes y pigmentos tales como óxido de hierro rojo o amarillo, dióxido de titanio, talco. La concentración de agente colorante varía de alrededor del 0,1 % a alrededor del 1 % p/p de la composición total.

[0124] Agentes quelantes adecuados incluyen, uno o más de, pero no se limitan a, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), EDTA disódico y derivados de los mismos, ácido cítrico y derivados de los mismos, niacinamida y derivados de los mismos, y desoxicolato de sodio y similares o mezclas de los mismos. La concentración del agente quelante varía de alrededor del 0,1 % a alrededor del 1 % p/p de la composición total.

[0125] La composición farmacéutica, también puede estar opcionalmente recubierta, es decir, recubierta con sello y/o recubierta entérica y/o recubierta con película. Preferentemente, la composición farmacéutica puede recubrirse con sellado y finalmente recubrirse con película o puede recubrirse con sellado y recubrirse entéricamente adicionalmente. Opcionalmente, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar recubiertas con una película. Preferentemente, el polímero de recubrimiento de película puede estar presente en una cantidad de alrededor del 2 al 10 % p/p.

[0126] En una realización, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dispersiones sólidas amorfas de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib para administración por vía oral, dispersión sólida que comprende al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un ácido orgánico, que tiene una relación de alimentación/ayuno de 0,8-1,5 para AUC y/o $C_{m\acute{a}x}$.

[0127] Otra realización se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dispersiones sólidas amorfas de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib para administración por vía oral, dispersión sólida que comprende al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un ácido orgánico, que tiene una biodisponibilidad en estado de ayuno que supera el 130 % del producto disponible en el mercado.

[0128] En aún otra realización, la invención se refiere a un kit que comprende a) una forma de dosificación sólida que comprende una cantidad eficaz de dispersiones sólidas amorfas de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib y un vehículo farmacéuticamente aceptable; y b) instrucciones para la administración por vía oral de la forma de dosificación (a), que i) no especifican la administración con alimentos, o ii) indican que la forma de dosificación (a) puede administrarse sin tener en cuenta los alimentos.

[0129] Determinadas realizaciones se refieren a composiciones farmacéuticas como se describe en esta invención, que son estables, *por ejemplo*, estables durante la vida útil del producto farmacéutico. Como se usa en esta invención, el término "estable" se define como no más de aproximadamente 5 % de pérdida de nilotinib en condiciones típicas de almacenamiento comercial. En ciertas realizaciones, las formulaciones en esta invención no tendrán más de aproximadamente 3 % de pérdida de nilotinib, más preferentemente, no más de aproximadamente 2 % de pérdida de nilotinib, en condiciones típicas de almacenamiento comercial. La composición retiene al menos alrededor de 95 % de la potencia de nilotinib después de almacenar la composición a 40 °C y 75 % de humedad relativa durante al menos tres meses. En determinados aspectos, el término "estable" se refiere a la estabilidad química, donde no más del 1,5 % p/p del total de sustancias relacionadas se forman durante el almacenamiento en condiciones aceleradas de estabilidad a 40°C y 75 % de humedad relativa o a 25 °C y 60 % de humedad relativa durante un período de al menos tres meses o en la medida necesaria para el uso de la composición.

Dosis y Administración

[0130] La dosis del compuesto terapéutico estará en el intervalo de alrededor de 0,1 a alrededor de 1000 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día. Las dosis unitarias ejemplares del compuesto terapéutico varían de 20 mg a 1000 mg, incluidas las dosis unitarias de 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg y 800 mg. Alternativamente, se pueden administrar dosis más bajas, por ejemplo, dosis de 0,5 a 100 mg; 0,5 a 50 mg; o 0,5 a 20 mg por kilogramo de peso corporal por día. El intervalo de dosificación eficaz de las sales farmacéuticamente aceptables se puede calcular según el peso del resto activo que se va a administrar. Si la sal exhibe actividad en sí misma, la dosificación eficaz puede estimarse como anteriormente usando el peso de la sal, o por otros medios conocidos por los expertos en la materia.

Procedimientos de Tratamiento

65

[0131] Se describen composiciones farmacéuticas para su uso en procedimientos para tratar terapéuticamente trastornos proliferativos mediante la administración de una cantidad de: una composición de la invención; formulación que comprende una composición de la invención; o forma de dosificación que comprende una composición de la invención, cuya cantidad administrada proporciona de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 500 mg de nilotinib por día, ya sea en una dosis única o dividida. En algunas realizaciones, se prefiere administrar diariamente, en una dosis única o dividida, una cantidad de: una composición de la invención o forma de dosificación que comprende una composición de la invención que proporciona de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg de nilotinib, preferentemente al menos aproximadamente 50 mg, 150 mg y 200 mg de nilotinib. En algunas realizaciones, se prefiere proporcionar tratamiento administrando de aproximadamente 300 mg de nilotinib a aproximadamente 400 mg de nilotinib por día.

[0132] La composición farmacéutica según la presente invención mejora el comportamiento de absorción de nilotinib en el cuerpo humano y aumenta la absorción y la biodisponibilidad del fármaco en comparación con la formulación de nilotinib disponible en el mercado (TASIGNA®).

[0133] En determinadas realizaciones, la dosis de nilotinib es como máximo de alrededor del 98 % p/p, o como máximo de alrededor del 95 % p/p, o como máximo de alrededor del 90 % p/p, o como máximo de alrededor del 85 % p/p, o como máximo de alrededor del 80 % p/p, o como máximo de alrededor del 75 % p/p, o como máximo de alrededor del 70 % p/p, o como máximo de alrededor del 65 % p/p, o como máximo de alrededor del 60 % p/p, o como máximo de alrededor del 55 % p/p o como máximo de alrededor del 50 % p/p de la dosis de nilotinib administrado en forma de un producto disponible comercialmente.

[0134] En una realización, la composición farmacéutica puede ser para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno proliferativo en un ser humano, cuyo procedimiento comprende administrar a) una forma de dosificación sólida que comprende una cantidad eficaz de dispersiones sólidas amorfas de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib y un portador farmacéuticamente aceptable; y b) instrucciones para la administración por vía oral de la forma de dosificación (a), que i) no especifican la administración con alimentos, o ii) indican que la forma de dosificación (a) puede administrarse sin tener en cuenta los alimentos.

[0135] Como se usa en esta invención, "para tratar" una afección o "tratamiento" de la afección es una estrategia para obtener resultados beneficiosos o deseados, tales como resultados clínicos. Los resultados beneficiosos o deseados pueden incluir, entre otros, el alivio o la mejora de uno o más síntomas o afecciones; disminución de la extensión de la enfermedad, trastorno o afección; estado estabilizado (es decir, que no empeora) de la enfermedad, trastorno o afección; prevenir la propagación de enfermedades, trastornos o afecciones; retrasar o ralentizar el progreso de la enfermedad, trastorno o afección; mejora o paliación de la enfermedad, trastorno o afección; y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Paliar" una enfermedad, trastorno o afección significa que la extensión y/o las manifestaciones clínicas indeseables de la enfermedad, trastorno o afección se reducen y/o el curso temporal de la progresión se ralentiza o alarga, en comparación con la extensión o el curso temporal en ausencia de tratamiento.

[0136] Para administración a sujetos animales o humanos, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad de dosificación eficaz de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib. La formulación se puede preparar usando procedimientos convencionales, por ejemplo, dependiendo del sujeto a tratar, el modo de administración y el tipo de tratamiento deseado (por ejemplo, prevención, profilaxis o terapia).

[0137] El fumarato de nilotinib o el tartrato de nilotinib pueden estar presentes en cantidades que totalizan 1-95 % en peso del peso total de la composición.

[0138] Preferentemente, la composición farmacéutica se proporcionará en una forma de dosificación que sea adecuada para administración por vía oral, que incluye, entre otras, cápsulas duras (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa dura), cápsulas de gelatina blanda, comprimidos, comprimidos oblongos, comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos masticables, cápsulas de gelatina dura con recubrimiento entérico, cápsulas de gelatina blanda con recubrimiento entérico, pastillas, películas, tiras, suspensiones, jarabes o espolvoreables. Las composiciones se pueden formular según la práctica farmacéutica convencional.

[0139] Los niveles de dosificación pueden depender de la naturaleza de la afección, la eficacia del fármaco, el estado del paciente, el juicio del médico y la frecuencia y el modo de administración. Las formas de dosificación unitaria se pueden administrar para lograr cualquier cantidad diaria descrita en esta invención, tal como mediante la administración de una a cinco veces al día (por ejemplo, una, dos, tres, cuatro o cinco veces al día).

[0140] En un aspecto, la solicitud proporciona composiciones farmacéuticas para su uso en determinados procedimientos de tratamiento que comprenden la administración de una composición farmacéutica descrita en esta solicitud, donde la cantidad de dosificación diaria total es de 400 mg, 600 mg u 800 mg.

[0141] Cantidades de dosificación unitaria preferidas incluyen 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45

mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg o 200 mg de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib.

[0142] El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada como una dosificación unitaria, tal como un comprimido, comprimido oblongo, cápsula dura o cápsula blanda, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de un fármaco.

[0143] Por cantidad "eficaz" se entiende la cantidad de un fármaco suficiente para tratar, prevenir o mejorar una afección en un sujeto o paciente. La cantidad eficaz de nilotinib o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, utilizada para poner en práctica la presente invención para el tratamiento terapéutico de una afección puede ser determinada y ajustada por un experto en la materia para proporcionar la cantidad y el régimen de dosificación apropiados, por ejemplo, dependiendo de una o más de la forma de administración, la edad, el peso corporal, el sexo y/o la salud general del paciente.

Pruebas de Disolución

[0144] En una realización, las dispersiones sólidas amorfas de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib y las composiciones farmacéuticas fabricadas en esta invención solicitada se analizaron para determinar su disolución comparativa utilizando un aparato USP-II (paleta) en HCl 0,01M seguido de un medio tampón (FaSSIF y/o FeSSIF). La preparación del medio de disolución requerido para los estudios se preparó como se describe a continuación.

Preparación de HCl 0,01M (3,5 L):

[0145] Se añadieron 2,9 ml de HCl al 37 % a 3,5 L de agua purificada

[0146] Preparación de FaSSIF de doble concentración (3L):

A 3 litros de agua purificada se añadieron: 2,53g de hidróxido de sodio, 23,7 g de dihidrógeno fosfato de sodio monohidrato y 37,1 g de cloruro de sodio, seguido de una mezcla a fondo. Una vez mezclado, el pH se ajustó a $6,50 \pm 0,05$ con hidróxido de sodio o ácido clorhídrico. Una vez ajustado el pH, se añadieron 13,6 g de polvo de FaSSIF y se mezcló a fondo.

Preparación de FeSSIF de doble concentración (2,5L)

A 2,5 litros de agua purificada se añadieron: 20,2 g de hidróxido de sodio, 43,3 g de ácido acético glacial y 59,4 g de cloruro de sodio, seguido de una mezcla a fondo. Una vez mezclado, el pH se ajustó a $5,0 \pm 0,05$ con hidróxido de sodio o ácido acético. Una vez ajustado el pH, se añadieron 56,0 g de polvo de FaSSIF y se mezcló a fondo.

[0148] Las muestras retiradas del estudio de disolución se analizaron para determinar el contenido de fármaco utilizando el siguiente procedimiento de HPLC. A continuación, se enumeran los materiales y las condiciones generales:

Tabla 1: Condiciones cromatográficas

Modo cromatográfico	Isocrático 35:65 (Fase móvil A): (Fase móvil B)
Columna	YMC Pack pro C18, 150 mm x 4,6 mm, 3 μ m
Longitud de onda	230 nm
Caudal;	1,2 mL/min
Volumen de inyección:	5 μ L
Temperatura de la columna	45 °C
Tiempo de ejecución	6 minutos
Fase móvil A	1,36 g de dihidrógeno fosfato de potasio y 1 g de sal sódica del ácido 1-octanosulfónico a 1 litro de agua y agitar para disolver
Fase móvil B	A 850 mL de acetonitrilo, añadir 100 mL de metanol y 50 mL de agua y mezclar bien.

EJEMPLOS

[0149] Los siguientes ejemplos son ejemplares y no pretenden ser limitantes. La descripción anterior proporciona muchas realizaciones diferentes para implementar las características de la invención, y los siguientes ejemplos describen determinadas realizaciones.

Ejemplo de Referencia 1

[0150] Las dispersiones sólidas de base de nilotinib que tienen las composiciones expuestas en la **Tabla 2** se prepararon mediante secado por pulverización.

5

Tabla 2

Ingredientes	Composición				
	1	2	3	4	5
	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Base de nilotinib	33,3	25	20	33,3	25
% de HPMC	66,6	75	80	--	--
HPMCP 55	--	--	--	66,6	75
DCM: Metanol (3:1)	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
c.s.: cantidad suficiente					

Procedimiento de fabricación:

[0151] Las cantidades requeridas de base de nilotinib y el portador seleccionado (*es decir*, HPMC-AS y HPMCP 55) según la **Tabla 2**, se disolvieron en una mezcla de diclorometano (DCM) y metanol en una relación 3:1, para proporcionar una solución de alimentación. La solución de alimentación obtenida se pasó a través de una boquilla como una pulverización fina a una cámara donde el disolvente se evaporó rápidamente para generar partículas que contenían el nilotinib y el portador. El polvo secado por pulverización resultante se secó adicionalmente para eliminar los disolventes residuales en un secador estático. Los patrones de difracción de rayos X en polvo de la dispersión sólida de base de nilotinib de la composición 2 y 5 se proporcionaron en la **Figura 1**. El peso total de cada composición fue de 100 gramos.

Ejemplo 2

[0152] Las dispersiones sólidas de fumarato de nilotinib que tienen las composiciones expuestas en la **Tabla 3** se prepararon mediante secado por pulverización. Únicamente las dispersiones que comprenden HPMC-AS forman parte de la invención.

Tabla 3

Ingredientes	Composición						
	6	7	8	9	10	11	12
	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	33,3	25
Fumarato de nilotinib	33,3	25	20	33,3	25	--	--
PVP K30	66,6	75	80	--	--	--	--
HPMCP E3	--	--	--	66,6	75	66,6	75
Metanol	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Diclorometano	--	--	--	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
c.s.: cantidad suficiente							

25

Procedimiento de fabricación:

[0153] Las cantidades requeridas de fumarato de nilotinib y portador (*es decir*, HPMC-AS, PVP K30 o HPMC E3), según la **Tabla 3** se disolvieron en metanol y/o diclorometano, para proporcionar soluciones de alimentación. Las soluciones de alimentación obtenidas se pasaron a través de boquillas como pulverización fina a cámaras donde los disolventes (*es decir*, metanol y diclorometano) se evaporaron rápidamente para generar polvos. Los polvos secados por pulverización resultantes se secaron adicionalmente para eliminar los disolventes residuales en un secador estático. El peso total de cada composición preparada fue de 100 gramos.

35 Ejemplo 3

[0154] Las dispersiones sólidas de fumarato de nilotinib que tienen las composiciones expuestas en la **Tabla 4** se prepararon mediante secado por pulverización. Únicamente las dispersiones que comprenden HPMC-AS forman parte de la invención.

Tabla 4

Ingredientes	Composición					
	13		14		15	
	Cantidad (g)	% p/p	Cantidad (g)	% p/p	Cantidad (g)	% p/p
Fumarato de nilotinib	4,13	20,6	4,13	320,6	4,13	20,6
% de HPMC	12,45	62,3	--	--	--	--
PVP K30			12,45	62,3	--	--
HPMCP E3	--	--	--	--	12,45	63,3
Ácido fumárico	3,41	17,1	3,41	17,1	3,41	17,1
Metanol	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Diclorometano	--	--	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
c.s.: cantidad suficiente						

Procedimiento de fabricación:

- 5 [0155] Las cantidades requeridas de fumarato de nilotinib, HPMC-AS, PVP K30, HPMC E3 y ácido fumárico como se menciona en la **Tabla 4** se disolvieron en metanol, para proporcionar soluciones de alimentación. Las soluciones de alimentación obtenidas se pasaron a través de boquillas como pulverización fina en cámaras donde los disolventes (es decir, metanol y diclorometano) se evaporaron rápidamente para generar polvos. Los polvos secados por pulverización obtenidos se secaron adicionalmente para eliminar los disolventes residuales en un secador estático.
- 10 El peso total de cada composición es de 20 gramos.

[0156] El patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para la dispersión sólida amorfa de fumarato de nilotinib de la Composición 13 se ilustra en la **Figura 2**.

15 **Ejemplo 4**

[0157] Las dispersiones sólidas de tartrato de nilotinib que tienen la composición expuesta en la **Tabla 5** se prepararon mediante secado por pulverización.

20

Tabla 5

Ingredientes	Composición			
	16		17	
	Cantidad (g)	% p/p	Cantidad (g)	% p/p
Tartrato de nilotinib	25	25	20,4	20,4
% de HPMC	75	75	63,7	63,7
Ácido tartárico	--	--	15,9	16,9
Metanol	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.

Procedimiento de fabricación:

- 25 [0158] Las cantidades requeridas de tartrato de nilotinib, HPMC-AS y ácido tartárico como se menciona en la **Tabla 5** se disolvieron en metanol para preparar soluciones alimentadoras. Las soluciones alimentadoras obtenidas se pasaron a través de boquillas como pulverización fina a cámaras donde el metanol se evaporó rápidamente para generar polvos. Los polvos secados por pulverización resultantes se secaron adicionalmente para eliminar el disolvente residual en un secador estático. El peso total de cada composición preparada fue de 100 gramos.
- 30 [0159] El patrón de difracción de rayos X en polvo de la Composición 16 se ilustra en la **Figura 3**. El instrumento utilizado para el secado por pulverización en los ejemplos 1-4 anteriores fue el minisecador por pulverización Buchi B-290 y los parámetros de secado por pulverización se dan a continuación:

- 35 Sólidos disueltos totales: 10 % p/v
 Temperatura de entrada (°C): 120
 Tasa de aspiración: 100 %
 Tipo de boquilla: boquilla de fluido doble
 Presión de la boquilla: 344,737 kpa (50 psi)
 Tasa de alimentación: 10 mL min⁻¹

40

Ejemplo 5

[0160] Las dispersiones sólidas de tartrato de nilotinib que tienen las composiciones expuestas en la **Tabla 6** se prepararon mediante extrusión por fusión en caliente (HME). Únicamente las dispersiones que comprenden HPMC-

AS forman parte de la invención.

Tabla 6

Ingredientes	Composición						
	18	19	20	21	22	23	24
	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p	% p/p
Tartrato de nilotinib	33,3	25	20	33,3	25	33,3	25
% de HPMC	66,6	75	80	--	--	--	--
HPMC E3	--	--	--	66,6	75	--	--
PVP K30	--	--	--	--	--	66,6	75

5 Procedimiento de fabricación:

[0161] Las cantidades requeridas de tartrato de nilotinib, HPMC-AS, HPMC E3 y PVP K30 se pesaron como se menciona en la **Tabla 6** y se mezclaron físicamente en una bolsa de polietileno. A continuación, las mezclas resultantes se colocaron en una tolva extrusora por separado. Las mezclas se hicieron pasar a través de la extrusora calentada a un intervalo de temperatura de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 170 °C, según lo determinado por el ajuste de temperatura de las zonas de calentamiento de la extrusora de modo que se produjera la fusión o el reblandecimiento del portador. El extruido resultante se enfrió a temperatura ambiente y se molió, a continuación, el material molido se tamizó a través de un tamiz de malla 30. El peso total de cada composición preparada fue de 100 gramos.

15

Ejemplo 6

[0162] Dispersiones sólidas de tartrato de nilotinib que tienen las composiciones expuestas en la **Tabla 7** se prepararon mediante extrusión por fusión en caliente (HME).

20

Tabla 7

Ingredientes	Composición								
	25	26	27	28	29	30	31	32	33
	% p/p								
Tartrato de nilotinib	26,4	20,4	17,3	20,5	17,0	20,5	17,0	20,5	17,0
% de HPMC	52,9	63,7	69,2	61,5	68,0	61,5	68,0	61,5	68,0
Ácido tartárico	20,7	15,9	13,5	16,0	13,3	16,0	13,3	16,0	13,3
Citrato de trietilo (TEC)	--	--	--	2,05	1,69	--	--	--	--
Polietilenglicol (PEG)	--	--	--	--	--	2,05	1,60	--	--
Propilenglicol	--	--	--	--	--	--	--	2,05	1,69

Procedimiento de fabricación:

25 [0163] Las cantidades requeridas de tartrato de nilotinib, HPMC-AS, citrato de trietilo (TEC), polietilenglicol (PEG), propilenglicol (PG) y ácido tartárico se pesaron como se menciona en la **Tabla 7** y se mezclaron físicamente en una bolsa de polietileno. Las mezclas resultantes se colocaron a continuación en una tolva de extrusora por separado, y se hicieron pasar a través de la extrusora calentada a un intervalo de temperatura de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 170 °C, según lo determinado por el ajuste de temperatura de las zonas de calentamiento de la extrusora de modo que se produjera la fusión o el reblandecimiento del portador. El extruido resultante se enfrió a temperatura ambiente y se molió, a continuación, el material molido se tamizó a través de un tamiz de malla 30. El peso total de cada composición preparada fue de 100 gramos.

30

[0164] La extrusora Thermofischer1 1 utilizada en los ejemplos 5 y 6 tiene un mecanismo de transporte de sólidos de un solo tornillo que se extiende desde la tolva a través de múltiples zonas de calentamiento hasta el troquel de extrusión. Los controles de temperatura, la velocidad del tornillo de la extrusora, la velocidad de alimentación y los parámetros del procedimiento utilizados durante la extrusión por fusión en caliente se proporcionan en la

35

Tabla 8

Zona	Temperatura
Zona 1	33-35 °C
Zona 2	60 °C
Zona 3	120° C
Zona 4	130° C
Zona 5	140° C
Zona 6	150° C

(continuación)

Zona	Temperatura
Zona 7	160° C
Zona 8	170° C
Parámetros	
Troquel	2 mm
Velocidad del tornillo	100 rpm
Tasa de alimentación	1g/minuto

Ejemplo de Referencia 7

- 5 [0165] Se prepararon cápsulas de nilotinib, con las composiciones expuestas en la **Tabla 9**.

Tabla 9

Ingredientes	Composición 34		Composición 35	
	mg/unidad	% p/p	mg/unidad	% p/p
Base de nilotinib (dispersión sólida de la composición 2)	200	68	--	--
Base de nilotinib (dispersión sólida de la composición 5)	--	--	200	68
Material intragranular				
Celulosa microcristalina	73,4	25,0	73,4	25,0
Croscarmelosa de sodio	14,6	5,0	14,6	5,0
AEROSIL®	1,5	0,5	1,5	0,5
Estearato de magnesio	1,5	0,5	1,5	0,5
Material extragranular				
AEROSIL®	1,5	0,5	1,5	0,5
Estearato de magnesio	1,5	0,5	1,5	0,5
Total	294	100,1	294	100,1

Procedimiento de fabricación:

10

[0166]

1. Las cantidades requeridas de dispersión sólida de base de nilotinib (de la composición 2 o 5) se mezclaron con ingredientes intragranulares (es decir, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, AEROSIL® y estearato de magnesio) como se menciona en la **Tabla 9**.
2. Las mezclas obtenidas se compactaron con compactador de rodillos por separado. Estos compactos se molieron y se pasaron a través de un tamiz de malla 30 para obtener gránulos, que se mezclaron con AEROSIL® para obtener mezclas prelubricadas.
3. Las mezclas prelubricadas se lubricaron con estearato de magnesio.
- 20 4. Las mezclas finales se introdujeron en cápsulas con pesos de llenado respectivos para concentraciones respectivas de 25 mg a 100 mg.

Perfiles de disolución de la Composición 34 y 35 en medios ácidos de HCl 0,01M y seguidos de medio FeSSIF de pH 5,0 ± 0,05.

25

- [0167]** Cuando se prueba utilizando el aparato USP II (paleta); 500 ml de medio HCl 0,01 M durante 60 minutos y seguido de 900 ml de medio FeSSIF de pH 5,0 ± 0,05 durante 90 minutos a 37 ± 0,5 °C y se agitó a 75 rpm, el perfil de disolución de la Composición 34 y 35 se comparó con la cápsula TASIGNA® de 50 mg en la siguiente **Tabla 10**. Se extrajeron muestras de 5 ml a los 15, 30 y 60 minutos en medio ácido HCl 0,01 M y a los 65, 70, 75, 90, 105, 120, 30 150 y 180 minutos en medio FeSSIF. Las muestras extraídas se filtraron con un filtro de membrana de nylon de 0,45 µm y a continuación se diluyeron con dimetilsulfóxido (DMSO) en una relación 1:1 y se analizaron utilizando un sistema de HPLC con espectrofotómetro UV a una longitud de onda de 230 nm. Los resultados de las mediciones se dan en la **Tabla 10** y se muestran gráficamente en la **Figura 4**.

35

Tabla 10

Medio de disolución	Tiempo (minutos)	% de fármaco liberado		
		TASIGNA® 50 mg Cápsula	Composición 34	Composición 35
Medio ácido HCl 0,01 M	0	0	0	0
	15	28	24	3
	30	58	27	4

(continuación)

Medio de disolución	Tiempo (minutos)	% de fármaco liberado		
		TASIGNA® 50 mg Cápsula	Composición 34	Composición 35
Medio ácido HCl 0,01 M	60	76	33	3
Medio FeSSIF	65	24	43	12
	70	19	42	14
	75	17	40	10
	90	19	40	11
	105	17	37	12
	120	17	36	10
	150	18	33	10
	180	18	33	--

Ejemplo 8

- 5 [0168] Se prepararon cápsulas de fumarato de nilotinib, con las composiciones expuestas en la **Tabla 11**.

Tabla 11

Ingredientes	Composiciones						
	36	37	38	39	40	41	42
	mg/unidad						
Fumarato de nilotinib (dispersión sólida de la composición 13)	293	263,8	205,2	146,5	263,8	205,2	146,5
Fumarato de nilotinib (dispersión sólida de la composición 14)	--	29,3	87,9	146,5	--	--	--
fumarato de nilotinib (dispersión sólida de la composición 15)	--	--	--	--	29,3	87,9	146,5
Material intragranular							
Celulosa microcristalina	107,5	107,5	107,5	107,5	107,5	107,5	107,5
Croscarmelosa de sodio	21,4	21,4	21,4	21,4	21,4	21,4	21,4
AEROSIL®	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15
Estearato de magnesio	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15
Material extragranular							
AEROSIL®	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15
Estearato de magnesio	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15
Total	430,7	430,7	430,7	430,7	430,7	430,7	430,7

Procedimiento de fabricación:

10

[0169]

- 15 1. Las cantidades requeridas de dispersión sólida de fumarato de nilotinib de las Composiciones 13, 14 y 15 se pesaron y mezclaron con ingredientes intragranulares (es decir, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, AEROSIL® y estearato de magnesio) como se menciona en la **Tabla 11**.
- 20 2. Las mezclas obtenidas se compactaron con compactador de rodillos por separado, estos compactos se molieron y se pasaron a través de un tamiz de malla 30 por separado para obtener gránulos, que se mezclaron con AEROSIL® para obtener mezclas prelubricadas.
3. Las mezclas prelubricadas se lubricaron con estearato de magnesio.
4. Las mezclas finales se introdujeron en cápsulas con los respectivos pesos de llenado para las respectivas concentraciones de 25 mg a 100 mg.

Perfil de disolución de la Composición 36 y la cápsula TASIGNA® de 50 mg en medio HCl 0,01 M seguido de medio FaSSIF o FeSSIF.

25

- [0170]** Cuando la cápsula TASIGNA® de 50 mg y la composición 36 se prueban utilizando el aparato USP II (paleta); 500 ml de medio HCl 0,01 M durante 60 minutos y seguido de 900 ml de medio FeSSIF y medio FaSSIF durante 90 minutos a $37 \pm 0,5$ °C y agitado a 75 rpm, el perfil de disolución de la Composición 36 se comparó con la cápsula TASIGNA® de 50 mg en medio FeSSIF y FaSSIF en la siguiente **Tabla 12**. Se extrajeron muestras de 5 ml a los 15, 30 y 60 minutos en medio ácido HCl 0,01 M y a los 65, 70, 75, 90, 105, 120, 150 y 180 minutos en medio FeSSIF y FaSSIF. Las muestras extraídas se filtraron con un filtro de membrana de nylon de 0,45 µm y luego se diluyeron con dimetilsulfóxido (DMSO) en una relación 1:1 y se analizaron utilizando un sistema de HPLC con

30

espectrofotómetro UV a una longitud de onda de 230 nm. Los resultados de las mediciones se dan en la **Tabla 12** y se muestran gráficamente en la **Figura 5**.

Tabla 12

Medio de disolución	Tiempo en minutos	Medio tampón FaSSIF		Medio tampón FeSSIF	
		TASIGNA® 50 mg Cápsula	Composición 36	TASIGNA® 50 mg Cápsula	Composición 36
Medio ácido HCl 0,01 M	0	0	0	0	0
	15	19	19	28	22
	30	56	--	58	--
	60	74	40	76	43
Medio tampón	65	3	--	24	--
	70	2	30	19	36
	75	2	30	17	31
	90	1	28	19	29
	105	3	28	17	29
	120	2	27	17	31
	150	2	26	18	31
	180	2	26	18	32

5

Ejemplo 9

[0171] Se prepararon dispersiones sólidas de fumarato de nilotinib, con las composiciones expuestas en la **Tabla 13**

10

Tabla 13

Ingredientes	Composiciones						
	43	44	45	46	47	48	49
	mg/unidad						
Fumarato de nilotinib (dispersión sólida de la composición 7)	243,0	218,7	170,2	121,5	218,7	170,2	121,5
Fumarato de nilotinib (dispersión sólida de la composición 10)	--	24,3	72,9	121,5	--	--	--
Fumarato de nilotinib (dispersión sólida de la composición 12)	--	--	--	--	24,3	72,9	121,5
Celulosa microcristalina	89,2	89,2	89,2	89,2	89,2	89,2	89,2
Croscarmelosa de sodio	17,7	17,7	17,7	17,7	17,7	17,7	17,7
AEROSIL®	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Estearato de magnesio	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Material extragranular							
AEROSIL®	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Estearato de magnesio	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
Total	357,2	357,2	357,2	357,2	357,2	357,2	357,2

[0172] El procedimiento de fabricación fue como sigue:

- 15 1. Las cantidades requeridas de dispersión sólida de fumarato de nilotinib de las Composiciones 7, 10 y 12 se pesaron y mezclaron con ingredientes intragranulares (es decir, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, AEROSIL® y estearato de magnesio) como se menciona en la Tabla 13.
2. Las mezclas obtenidas se compactaron con un compactador de rodillos por separado, estos compactos se molieron y se pasaron a través de un tamiz de malla 30 por separado. Los gránulos obtenidos se mezclaron con
- 20 AEROSIL® para obtener mezclas prelubricadas.
3. Las mezclas prelubricadas se lubricaron con estearato de magnesio.
4. Las mezclas finales se introdujeron en cápsulas con los respectivos pesos de llenado para las respectivas concentraciones de 25 mg a 100 mg.

Ejemplo 10

[0173] Se prepararon cápsulas de tartrato de nilotinib, con las composiciones expuestas en la **Tabla 14**.

Tabla 14

Ingredientes	Composición 50		Composición 51	
	mg/unidad	% p/p	mg/unidad	% p/p
Tartrato de nilotinib (dispersión sólida de la composición 16)	256	68,0	--	--
Tartrato de nilotinib (dispersión sólida de la composición 17)	--	--	306	68,0
Material intragranular				
Celulosa microcristalina	78,55	25,0	93,9	25,0
Croscarmelosa de sodio	15,64	5,0	18,65	5,0
AEROSIL®	1,58	0,5	1,88	0,5
Estearato de magnesio	1,58	0,5	1,88	0,5
Material extragranular				
AEROSIL®	1,58	0,5	1,88	0,5
Estearato de magnesio	1,58	0,5	1,88	0,5
Total	356,48	100	426,07	100

Procedimiento de fabricación:

- 5 **[0174]** Las cantidades requeridas de dispersión sólida de tartrato de nilotinib de las Composiciones 16 y 17 se pesaron según la Tabla 14, se mezclaron con ingredientes intragranulares (es decir, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, AEROSIL® y estearato de magnesio) según la Tabla 14. Cada una de las mezclas resultantes obtenidas se compactó por separado con un compactador de rodillos. Los compactos resultantes se molieron por separado y se pasaron a través de un tamiz de malla 30. Los gránulos obtenidos se mezclaron con AEROSIL® para obtener mezclas prelubricadas. Las mezclas prelubricadas se lubricaron con estearato de magnesio. Las mezclas finales se llenaron en cápsulas con pesos de llenado respectivos para concentraciones respectivas de 25 mg a 100 mg.

- 15 Perfiles de disolución de la Composición 50 y 51 en medios ácidos de HCl 0,01M y seguidos de medio FeSSIF de pH 5,0 ± 0,05.

- [0175]** Cuando se prueba utilizando el aparato USP II (paleta); 500 ml de medio HCl 0,01 M durante 60 minutos y seguido de 900 ml de medio FeSSIF de pH 5,0 ± 0,05 durante 90 minutos a 37 ± 0,5 °C y agitado a 75 rpm, los perfiles de disolución de la composición 50 y 51 se compararon con la cápsula TASIGNA® de 50 mg en la siguiente
- 20 **Tabla 15.** Se extrajeron muestras de 5 ml a los 15, 30 y 60 minutos en medio ácido HCl 0,01 M y a los 65, 70, 75, 90, 105, 120, 150 y 180 minutos en medio FeSSIF. Las muestras extraídas se filtraron con un filtro de membrana de nylon de 0,45 µm y luego se diluyeron con dimetilsulfóxido (DMSO) en una relación 1:1 y se analizaron utilizando un sistema de HPLC con espectrofotómetro UV a una longitud de onda de 230 nm. Los resultados de las mediciones se dan en la **Tabla 15** y se muestran gráficamente en la **Figura 6**.

Tabla 15

Medio de disolución	Tiempo (minutos)	% de fármaco liberado		
		TASIGNA® 50 mg Cápsula	Composición 50	Composición 51
Medio ácido HCl 0,01 M	0	0	0	0
	15	28	22	43
	30	58	--	--
	60	76	45	74
Medio tampón FeSSIF	65	24	--	--
	70	19	36	54
	75	17	36	52
	90	19	37	50
	105	17	34	51
	120	17	34	52
	150	18	36	52
	180	18	36	51

Ejemplo 11

- 30 **[0176]** Se preparó una dispersión sólida de tartrato de nilotinib, que tenía la composición expuesta en la **Tabla 16**

Tabla 16

Ingredientes	Composición 52	
	mg/unidad	% p/p
Tartrato de nilotinib	64	19,9
HPMC-AS MF	200	62,1
Ácido tartárico	50	15,5
AEROSIL®	5	1,6
Estearato de magnesio	3	0,9
Total	322	100

Procedimiento de fabricación:

- 5 [0177] Las cantidades requeridas de tartrato de nilotinib, HPMC-AS MF y ácido tartárico se pesaron y mezclaron durante 5 minutos para obtener una premezcla, según la Tabla 16. La premezcla obtenida se sometió a extrusión de fusión en caliente, que se realizó en una extrusora de fusión en caliente (extrusora de doble husillo Pharma 11) a una velocidad de tornillo de 100 rpm utilizando una velocidad de alimentación de 1 gramo/minuto. La extrusión se recogió a una temperatura de 160 °C, se molió y se pasó a través de un tamiz de malla 40 para obtener
- 10 gránulos. La cantidad especificada de AEROSIL® se tamizó juntamente con gránulos a través de un tamiz de malla 40 y se mezcló durante 5 minutos para obtener una mezcla prelubricada. Se pasó estearato de magnesio a través de un tamiz de malla 60 y se añadió a la mezcla prelubricada y se lubricó durante 5 minutos.

- 15 Perfil de disolución de cápsula TASIGNA® de 50 mg y la Composición 52 en medio ácido HCl 0,01M y seguido de medio FaSSIF de doble concentración

- 20 [0178] Cuando se prueba utilizando el aparato USP II (paleta); 500 ml de medio HCl 0,01 M durante 60 minutos y seguido de 900 ml de medio FaSSIF de doble concentración durante 120 minutos a $37 \pm 0,5$ °C y agitado a 75 rpm, el perfil de disolución de la Composición 52 se comparó con la cápsula TASIGNA® de 50 mg en la siguiente **Tabla 17**. Se extrajeron muestras de 5 ml a los 15, 30 y 60 minutos en medio ácido HCl 0,01 M y a los 65, 70, 75, 90, 105, 120, 150 y 180 minutos en medio FaSSIF. Las muestras extraídas se filtraron con un filtro de membrana de nylon de 0,45 µm y a continuación se diluyeron con dimetilsulfóxido (DMSO) en una relación 1:1 y se analizaron utilizando un sistema de HPLC con espectrofotómetro UV a una longitud de onda de 230 nm. Los resultados de las mediciones se dan en la **Tabla 17** y se muestran gráficamente en la **Figura 7**.

25

Tabla 17

Medio de disolución	Tiempo (minutos)	% de fármaco liberado	
		TASIGNA® 50 mg Cápsula	Composición 52
Medio ácido HCl 0,01 M	0	0	0
	15	19	71
	30	56	--
	60	74	80
Medio FaSSIF de doble concentración	65	3	--
	70	2	10
	75	2	11
	90	1	11
	105	3	--
	120	2	11
	150	2	11
	180	2	--

Ejemplo 12

- 30 [0179] Se realizó un estudio para evaluar la farmacocinética y la biodisponibilidad de una Composición 52 en sujetos adultos sanos, perros beagle, con los sujetos en ayunas.

- [0180] Este estudio es abierto, equilibrado, no aleatorizado, de dos tratamientos, de dos secuencias, de dos períodos, de dosis única, de dos vías, el estudio de bioequivalencia oral cruzada de la Composición 52 y las cápsulas
- 35 TASIGNA® de 50 mg se realizó en 8 perros beagle adultos sanos en condiciones de ayuno (n=8).

Tabla 18

Parámetro farmacocinético	Composición 52 (Ayuno)	TASIGNA® (Ayuno)	Composición 52 (Ayuno)/ TASIGNA® (Ayuno)/	90 % Intervalo de confianza (IC)
C _{máx} (ng/mL)	783,4 ± 580,59	284,65 ± 138,9	255,48	148,59-439,28
AUC _{0-t} (ng.hr/mL)	2497,25 ± 1518,22	901,76 ± 464,53	274,18	162,50-462,61
AUC _{0-∞} (ng.hr/mL)	2518,03 ± 1516,61	959,61 ± 465,20	257,3	159,43-415,26

Ejemplo 13

- 5 [0181] Se prepararon cápsulas de fumarato de nilotinib, con la composición expuesta en la **Tabla 19**.

Tabla 19

Ingredientes	Composición 53	
	mg/cápsula	% p/p
Fumarato de nilotinib	60,77	20,7
HPMC-AS MF	182,3	62,2
Ácido fumárico	50	17,1
Metanol	9000	-
Peso total de la dispersión sólida llenada en cada cápsula	293,07	100

Procedimiento de fabricación:

10

[0182] Las cantidades requeridas de fumarato de nilotinib, ácido fumárico y HPMC-AS se disolvieron en disolvente de metanol para preparar una solución que contenía un 3 % de contenido sólido. La solución preparada se pulverizó en un secador por pulverización (Buchi B-290) a una temperatura de entrada de 115 °C y un caudal de 10 ml/minuto. La dispersión sólida secada por pulverización obtenida se cargó en cápsulas.

15

Perfiles de disolución de cápsula TASIGNA® de 50 mg y la Composición 53 en medio ácido HCl 0,01M y seguido de medio tampón FaSSIF pH 6,5 o seguido de medio tampón FeSSIF pH 5,0

20

[0183] Cuando se prueba utilizando el aparato USP II (paleta); 500 ml de medio HCl 0,01 M durante 60 minutos y seguido de 900 ml de medio tampón FaSSIF pH 6,5 o seguido de medio tampón FeSSIF pH 5,0, cada uno durante 120 minutos a 37 ± 0,5 °C y agitado a 75 rpm, los perfiles de disolución de la Composición 53 se compararon con la cápsula TASIGNA® de 50 mg en la siguiente **Tabla 20**. Se extrajeron muestras de 5 mL a los 15, 30 y 60 minutos en medio ácido HCl 0,01 M y 65, 70, 75, 90, 105, 120, 150 y 180 minutos en medio tampón FaSSIF y medio tampón FeSSIF. Las muestras extraídas se filtraron con un filtro de membrana de nylon de 0,45 µm y a continuación se diluyeron con dimetilsulfóxido (DMSO) en una relación 1:1 y se analizaron utilizando un sistema de HPLC con espectrofotómetro UV a una longitud de onda de 230 nm. Los resultados de las mediciones se dan en la **Tabla 20** y se muestran gráficamente en la Figura 8.

25

Tabla 20

Disolución Medio	Tiempo (minutos)	% de fármaco liberado			
		Etapa de tampón FaSSIF		Etapa de tampón FeSSIF	
		TASIGNA® 50 mg Cápsula	Composición 53	TASIGNA® 50 mg Cápsula	Composición 53
Medio ácido HCl 0,01 M	0	0	0	0	
	15	19	15	28	17
	30	56	--	58	--
	60	74	29	76	30
Etapa de tampón	65	3	--	24	--
	70	2	20	19	27
	75	2	19	17	27
	90	1	19	19	27
	105	3	21	17	29
	120	2	23	17	28
	150	2	21	18	27
	180	2	26	18	28

Ejemplo 14

- 5 [0184] Se realizó un estudio para evaluar la farmacocinética y la biodisponibilidad de una Composición 53 en 6 sujetos adultos sanos de perro beagle, con los sujetos en ayunas.

Tabla 21

Parámetro farmacocinético	Composición 52 (Ayuno)	TASIGNA® (Ayuno)	Composición 53 (Ayuno)/ TASIGNA® (Ayuno)/	90 % Intervalo de confianza (IC)
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/mL)	784,96 ± 155,34	1142 ± 775,2	237,39	106,66-528,34
AUC_{0-t} (ng.hr/mL)	2042,7 ± 2406,51	2538,53 ± 1875,4	218,51	111,48-428,29
$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/mL)	2110,8 ± 2425,08	3871,25 ± 2486,05	220,17	116,17-417,28

10 Ejemplo 15

- [0185] Se prepararon comprimidos de fumarato de nilotinib, que tenían la composición expuesta en la Tabla 22.

Tabla 22

Ingredientes	Composición 54		Composición 55	
	Procedimiento de granulación en seco		Procedimiento de granulación en seco	
	mg/comprimido	% p/p	mg/comprimido	% p/p
Dispersión sólida de fumarato de nilotinib de la composición 53	293,07	57,6	293,07	57,9
Material intragranular				
Celulosa microcristalina	100	19,6	100	19,8
Crospovidona	50	9,8	--	--
AEROSIL®	5	1,0	--	--
Estearato de magnesio	3	0,6	--	--
METHOCEL® E5	--	--	5	1,0
Agua purificada	--	--	c.s.	--
Material extragranular				
Crospovidona	50	9,8	100	19,8
AEROSIL®	5	1,0	5	1,0
Estearato de magnesio	3	0,65	3	0,6
Total	509,07	100	506,07	100
Nota: c.s. – cantidad suficiente				

Procedimiento de fabricación

5 [0186] El procedimiento de granulación en seco/compactación comprendió lo siguiente:

1. Las cantidades requeridas de dispersión sólida de fumarato de nilotinib de la Composición 53, celulosa microcristalina, Crospovidona, AEROSIL® y estearato de magnesio como se menciona en la **Tabla 22** se pesaron y mezclaron durante 5 minutos.
- 10 2. La mezcla obtenida se comprimió con punzones redondos de 21.00mm para hacer porciones compactas.
3. Las porciones compactas obtenidas se molieron y se pasaron a través de un tamiz de malla 40 para obtener gránulos.
4. La cantidad requerida de Crospovidona y AEROSIL® se pesó y se tamizó juntamente con gránulos a través de un tamiz de malla 40 y se mezcló durante 5 minutos para obtener una mezcla prelubricada.
- 15 5. Se pasó estearato de magnesio a través de un tamiz de malla 60 y se añadió a una mezcla prelubricada y se lubricó durante 5 minutos.

[0187] El procedimiento de granulación húmeda comprendió lo siguiente:

- 20 1. La dispersión sólida de fumarato de nilotinib de la Composición 53 se granuló con una solución acuosa de METHOCEL® E5 en un granulador mezclador rápido. Los gránulos obtenidos se secaron a 60 °C durante 20 minutos. Los gránulos secos se tamizaron a través de un tamiz de malla 40.
2. Las cantidades requeridas de Crospovidona y AEROSIL® se pesaron y se tamizaron juntamente con gránulos a través de un tamiz de malla 40 y se mezclaron durante 5 minutos para obtener una mezcla prelubricada.
- 25 3. Se pasó estearato de magnesio a través de un tamiz de malla 60 y se añadió a una mezcla prelubricada y se lubricó durante 5 minutos.

Tabla 23

Parámetros de compresión	Composición 54	Composición 55
Herramientas	Punzones biconvexos redondos de 11,00 mm	Punzones biconvexos redondos de 11,00 mm
Dureza	7-8 kp	7-8 kp
Espesor	6,4-6,5mm	6,4-6,5 mm
Tiempo de desintegración	NMT* 3 minutos	NMT* 3 minutos
*NMT – No Más de		

30 Perfiles de disolución de la cápsula TASIGNA® de 50 mg, Composición 54 y 55 en medio ácido HCl 0,01N y seguido de medio tampón FaSSIF pH 6.5.

[0188] Cuando se prueba utilizando el aparato USP II (paleta); 500 ml de medio HCl 0,01 N durante 60 minutos y seguido de 900 ml de medio tampón FaSSIF pH 6,5 durante 120 minutos a $37 \pm 0,5$ °C y agitado a 75 rpm, los
35 perfiles de disolución de la Composición 54 y 55 se compararon con la cápsula TASIGNA® de 50 mg en la siguiente **Tabla 24**. Se extrajeron muestras de 5 ml a los 15, 30 y 60 minutos en medio ácido HCl 0,01 N y a los 65, 70, 75, 90,

105, 120, 150 y 180 minutos en medio tampón FaSSIF. Las muestras extraídas se filtraron con un filtro de membrana de nylon de 0,45 µm y a continuación se diluyeron con dimetilsulfóxido (DMSO) en una relación 1:1 y se analizaron utilizando un sistema de HPLC con espectrofotómetro UV a una longitud de onda de 230 nm. Los resultados de las mediciones se dan en la **Tabla 24** y se muestran gráficamente en la **Figura 9**.

5

Tabla 24

Medio de disolución	Tiempo (minutos)	% de fármaco liberado		
		TASIGNA® 50 mg Cápsula	Composición 54	Composición 55
Medio ácido HCl 0,01 N	0	0	0	0
	15	19	37	46
	30	56	--	--
	60	74	64	75
Etapa Tampón FaSSIF	65	3	--	--
	70	2	15	21
	75	2	17	20
	90	1	20	18
	105	3	17	18
	120	2	17	17
	150	2	17	17
	180	2	15	16

Ejemplo 16**10 Optimización del procedimiento de extrusión por fusión en caliente**

[0189] El procedimiento para la preparación de las composiciones farmacéuticas en esta invención implica un procedimiento de extrusión seguido de un procedimiento de formulación. Se observó la formación de una impureza y se determinó que estaba directamente relacionada con la temperatura del procedimiento de extrusión por fusión en caliente empleado. La optimización de la temperatura del procedimiento, la velocidad de alimentación y la velocidad del tornillo durante la extrusión de fusión en caliente fue fundamental para reducir la formación de impurezas. También se descubrió que los parámetros críticos del procedimiento, como la velocidad de alimentación y la velocidad del tornillo, tienen un impacto significativo en los atributos críticos del producto de la dispersión sólida, como la naturaleza amorfa de nilotinib en dispersión sólida.

15

[0190] El impacto de diferentes temperaturas de procedimiento en la formación de impurezas en la dispersión sólida de nilotinib se da a continuación en la **Tabla 25**.

20

Tabla 25

impurezas		Impureza conocida			Impureza desconocida					PXRD
RRT**		Impureza a D	N-Óxido	NLT-C	UI*-1	UI-2	UI-3	UI-4	UI-5	
		0,68	1,08	1,18	0,822	0,84	0,90	0,94	0,96	Amorfo
Temperatura de procedimiento (°C)	160	0,04	0,01	0,04	0,03	0,04	ND	0,09	0,02	Amorfo
	170	0,04	0,02	0,04	0,03	0,06	0,01	0,14	0,02	Amorfo
	180	0,05	0,01	0,04	0,04	0,05	ND	0,16	0,01	Amorfo
	190	0,06	0,01	0,03	0,04	0,07	ND	0,24	0,03	Amorfo
	200	0,06	0,03	0,03	0,04	0,06	ND	0,19	0,03	Amorfo

*UI = Impureza desconocida; **RRT = Tiempo de retención relativo

25

[0191] El impacto de la diferente velocidad de alimentación y la velocidad del tornillo en la formación de impurezas en la dispersión sólida de nilotinib se da a continuación en la **Tabla 26**.

Tabla 26

Impurezas		Impureza								PXRD
RRT**		0,68	0,82	0,84	0,9	0,94	0,96	1,08	1,18	
Tasa de alimentación (ml/min)	Velocidad del tornillo	% de impureza								
3	325	ND	ND	0,03	ND	0,06	ND	ND	ND	Amorfo
4,6	325	ND	ND	0,02	ND	0,02	ND	ND	ND	Amorfo
4,6	250	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Cristalino
4,6	200	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Cristalino
4,6	150	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Cristalino
4,6	100	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Cristalino

*UI = Impureza desconocida; RRT = Tiempo de retención relativa

[0192] Habiendo descrito ahora completamente esta invención; los expertos en la materia entenderán que se puede realizar dentro de un amplio intervalo equivalente de parámetros sin afectar el alcance de la invención o cualquier realización de la misma.

[0193] A menos que se especifique lo contrario, todos los porcentajes, porciones y relaciones en esta invención se basan en el peso.

- 10 **[0194]** A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como peso molecular, condiciones de reacción, etc., utilizados en esta invención especificación y reivindicaciones asociadas deben entenderse como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en la siguiente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretende obtener mediante las realizaciones en esta invención. Siempre que se describe un intervalo numérico con un límite inferior y un límite superior, se describe específicamente cualquier número y cualquier intervalo incluido que se encuentre dentro del intervalo. En particular, debe entenderse que cada intervalo de valores (de la forma "de aproximadamente a a aproximadamente b" o, de manera equivalente, "de aproximadamente a a b" o, de manera equivalente, "de aproximadamente a-b") descrito en esta invención establece cada número e intervalo abarcado dentro del intervalo más amplio de valores. Además, los términos en las reivindicaciones tienen su significado simple y ordinario a menos que el titular de la patente defina explícita y claramente lo contrario. Además, los artículos indefinidos "un" o "una", como se usan en las reivindicaciones, se definen en esta solicitud para significar uno o más de uno de los elementos que introduce.
- 25 **[0195]** Si bien las composiciones y procedimientos se describen en esta solicitud en términos de "que comprende" diversos componentes o etapas, las composiciones y procedimientos también pueden "consistir esencialmente en" o "consistir en" los diversos componentes y etapas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de dispersión sólida amorfa, donde la dispersión sólida amorfa comprende fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib y acetato succinato de 5 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS) como vehículo farmacéuticamente aceptable.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde la dispersión sólida comprende además al menos un ácido orgánico.
- 10 3. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, donde el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimérico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido cinámico, ácido ascórbico y mezclas de los mismos.
- 15 4. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde la dispersión sólida amorfa se prepara mediante extrusión por fusión en caliente, secado por pulverización o coprecipitación.
5. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde la relación en peso del fumarato de 20 nilotinib o el tartrato de nilotinib al portador farmacéuticamente aceptable es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:6.
6. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde la relación en peso del fumarato de 25 nilotinib o el tartrato de nilotinib al portador farmacéuticamente aceptable es de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:4.
7. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que consiste en diluyentes, aglutinantes, disgregantes, 30 lubricantes, deslizantes, tensioactivos, plastificantes, agentes quelantes, agentes de recubrimiento o combinaciones de los mismos como agentes extragranulares.
8. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde la composición farmacéutica comprende de 25 mg a 200 mg de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib.
- 35 9. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde la composición farmacéutica se obtiene por compresión directa, granulación húmeda o granulación seca.
10. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde la composición farmacéutica está en forma de un comprimido que comprende: (a) una dispersión sólida amorfa de fumarato de nilotinib o tartrato de nilotinib 40 en forma de gránulos, (b) al menos un excipiente intragranular, (c) al menos un excipiente extragranular y (d) opcionalmente, un recubrimiento.
11. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde la composición permanece estable durante al menos 6 meses a 40 °C/75 % de HR o 25 °C/60 % de HR.
- 45

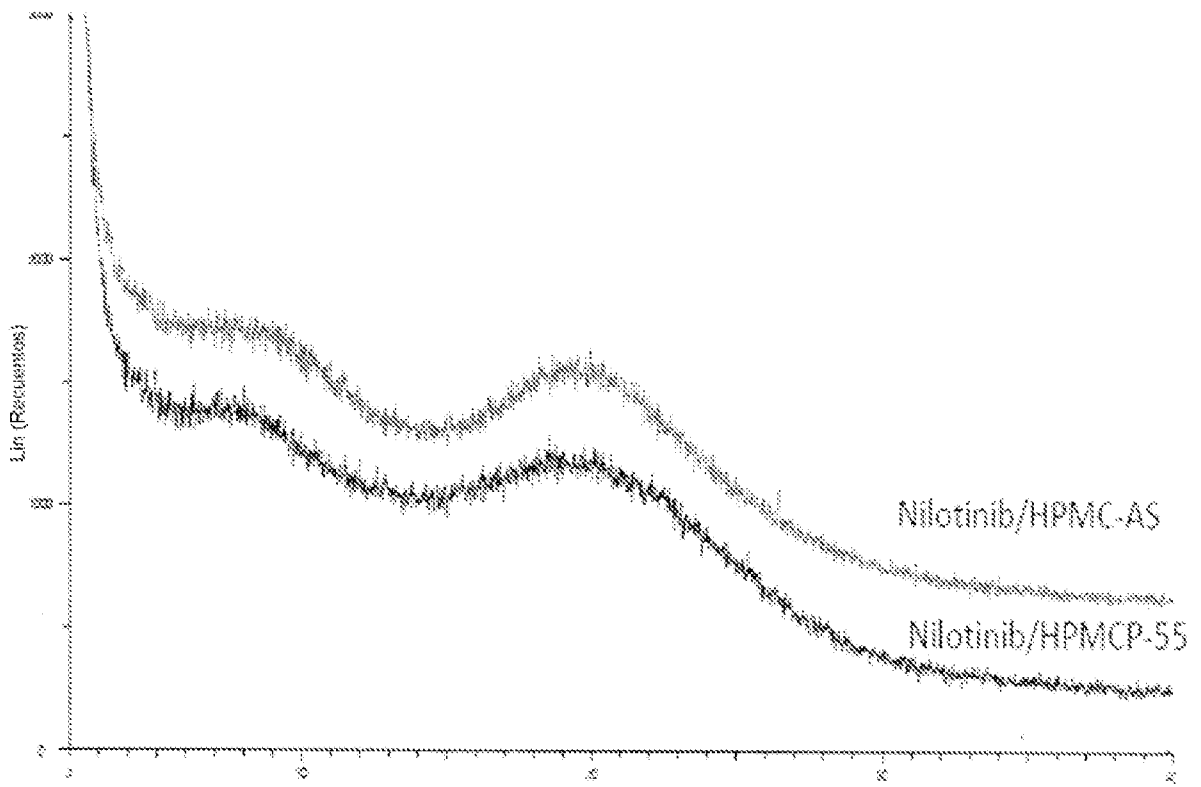


FIG. 1

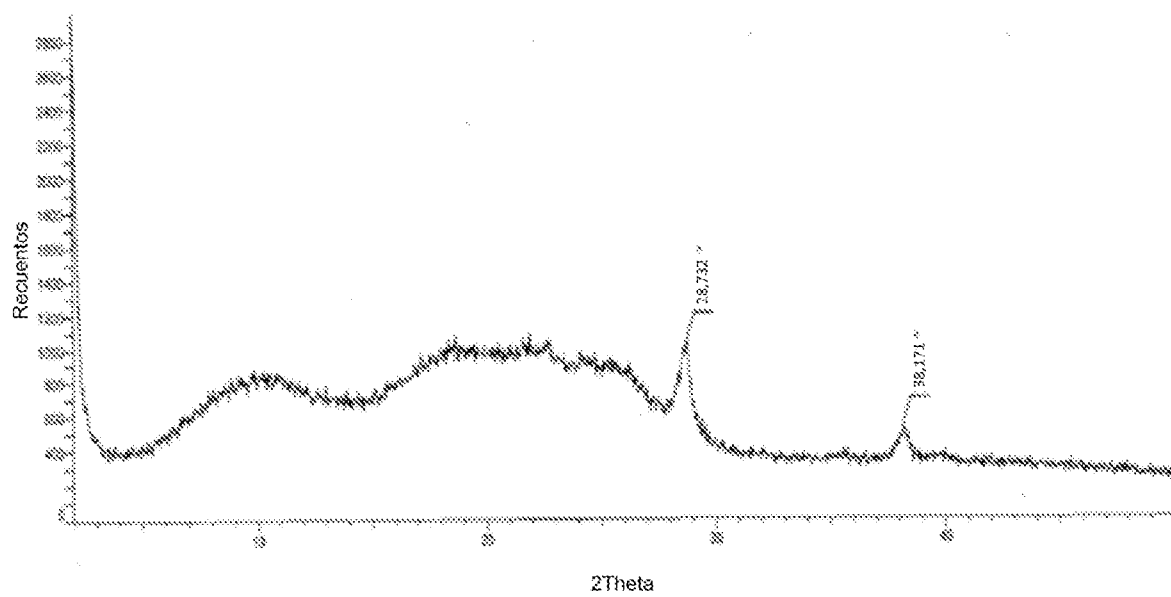


FIG. 2

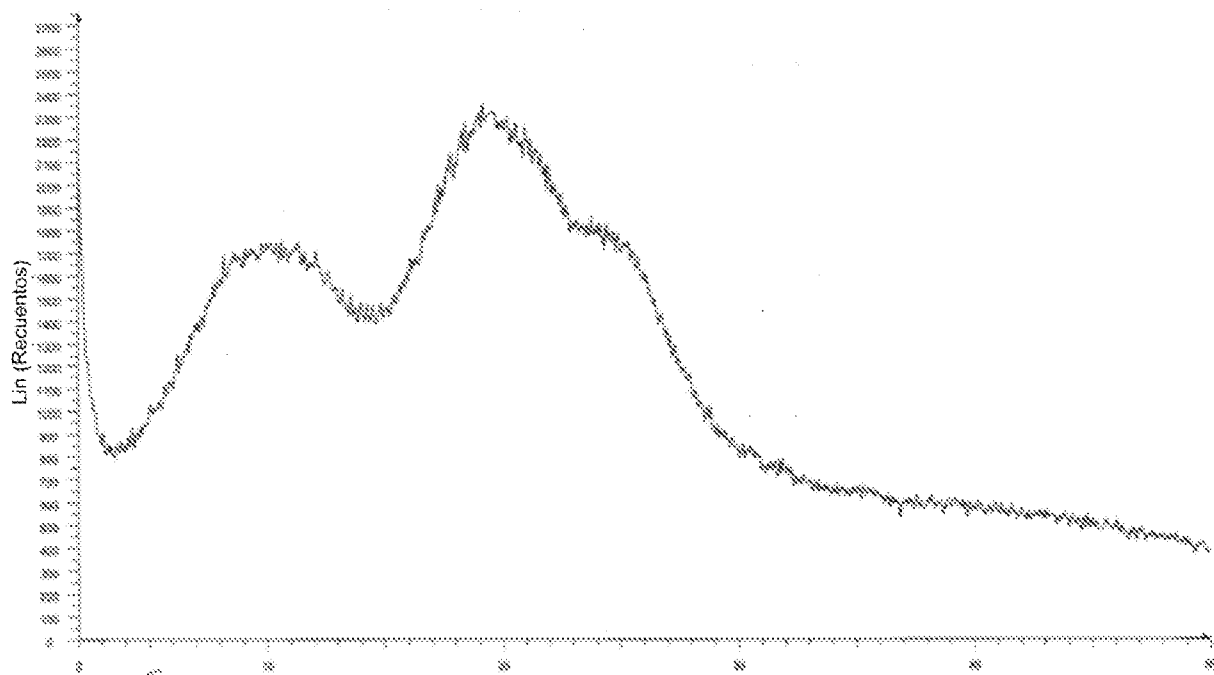


FIG. 3

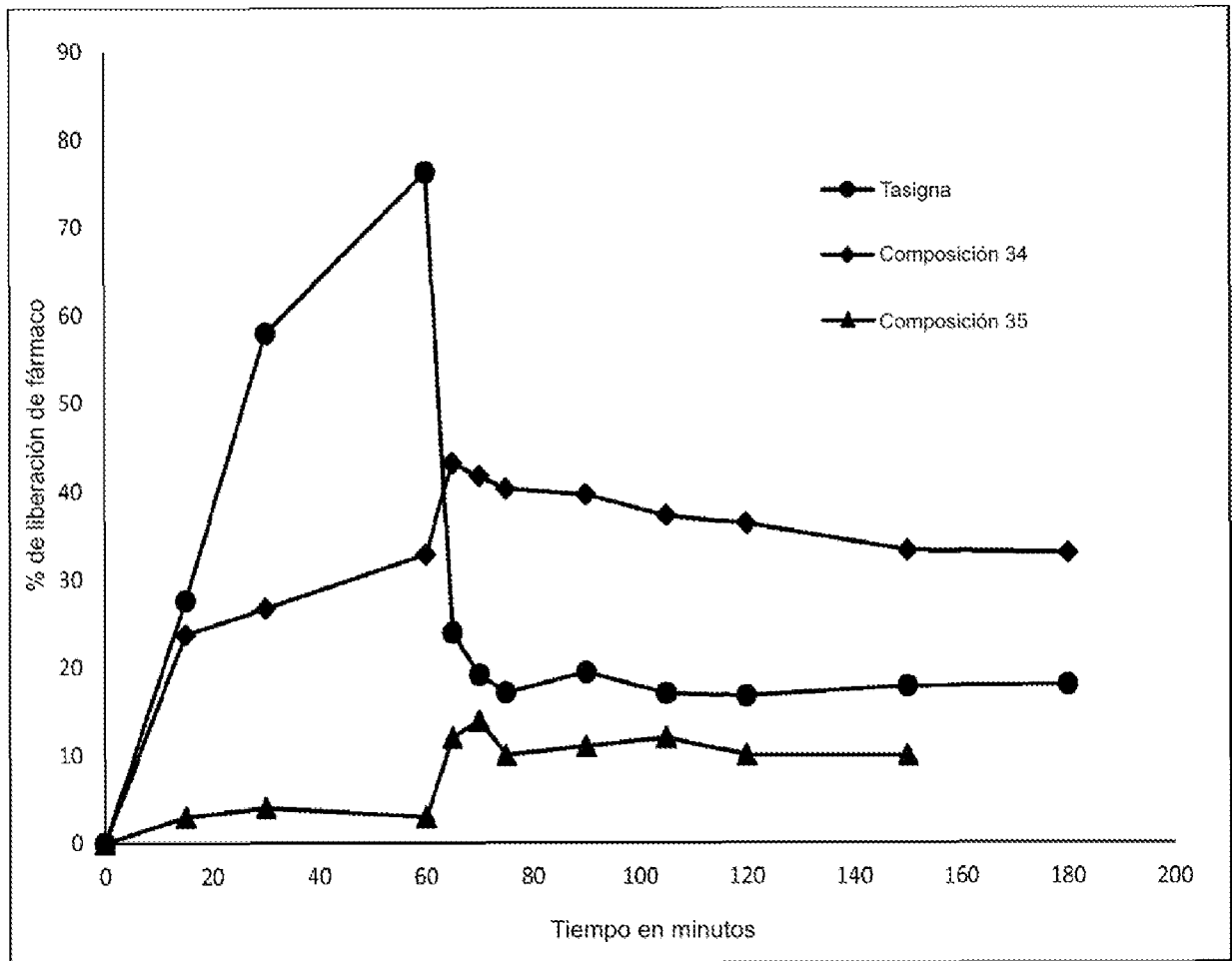


FIG. 4

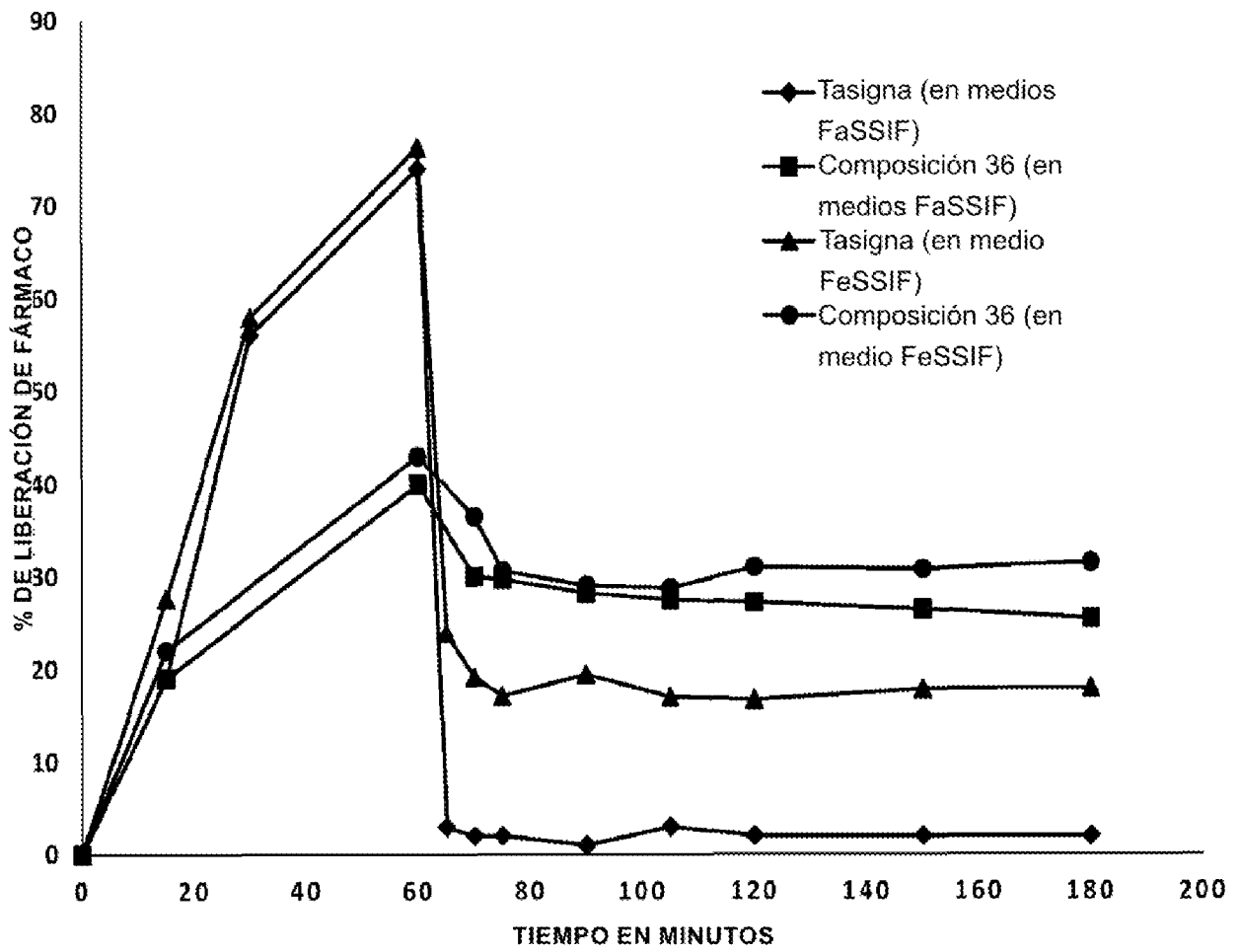


FIG. 5

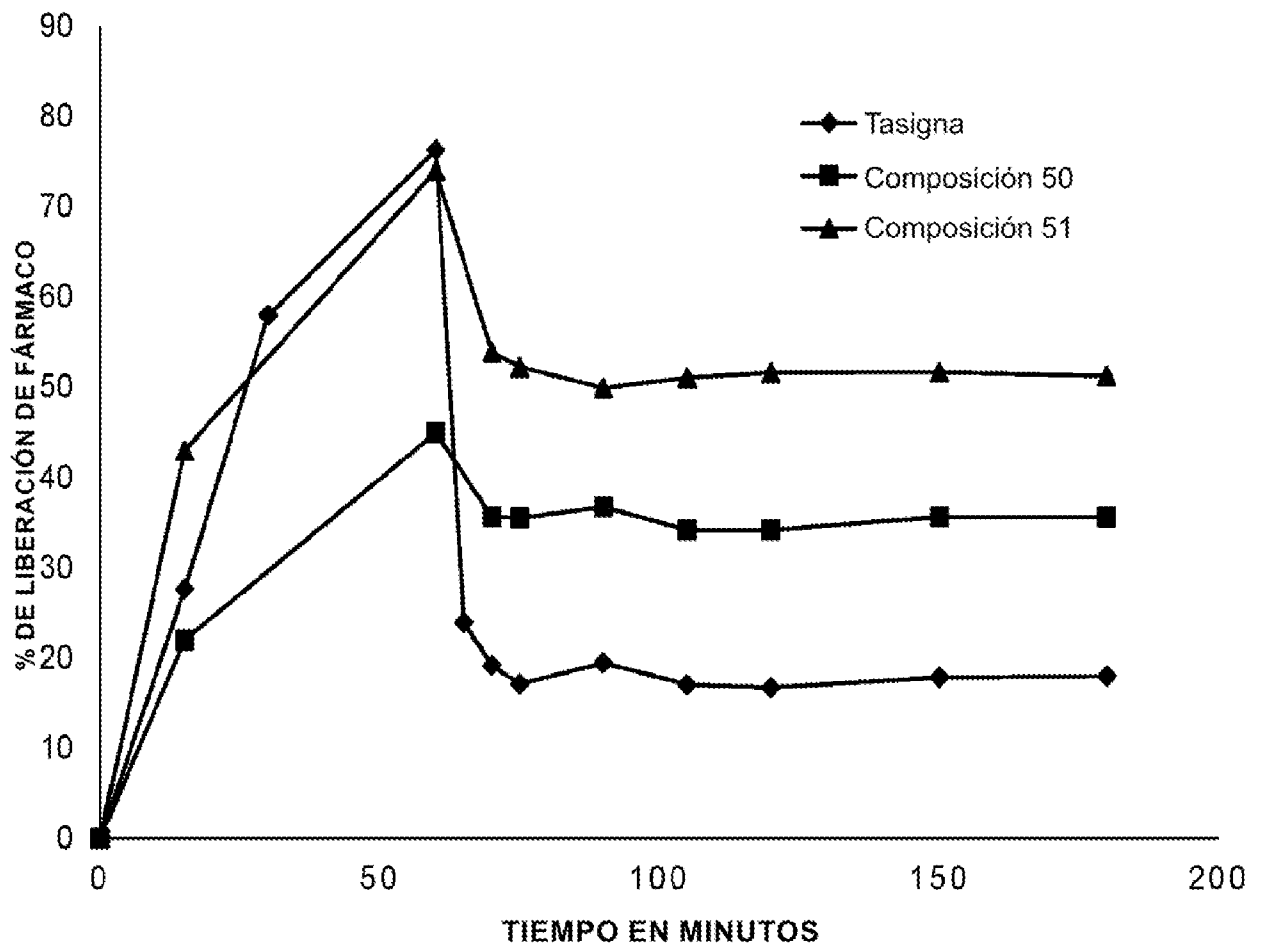


FIG. 6

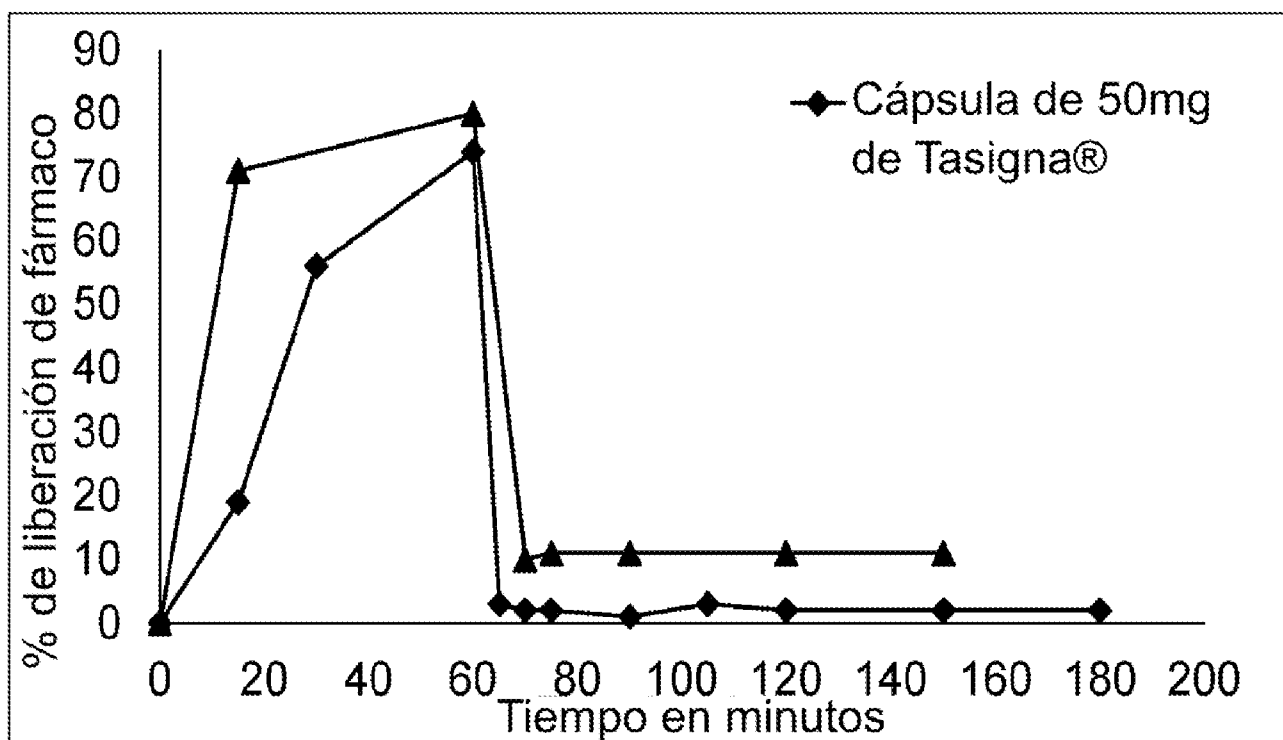


FIG. 7

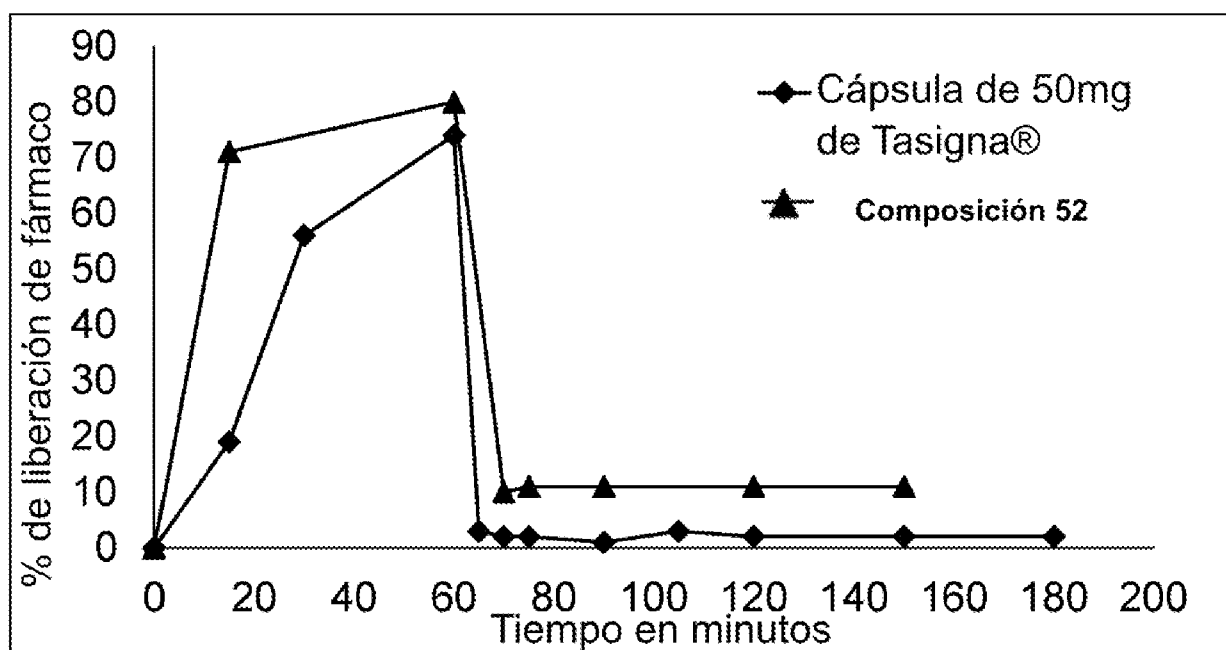


FIG. 7

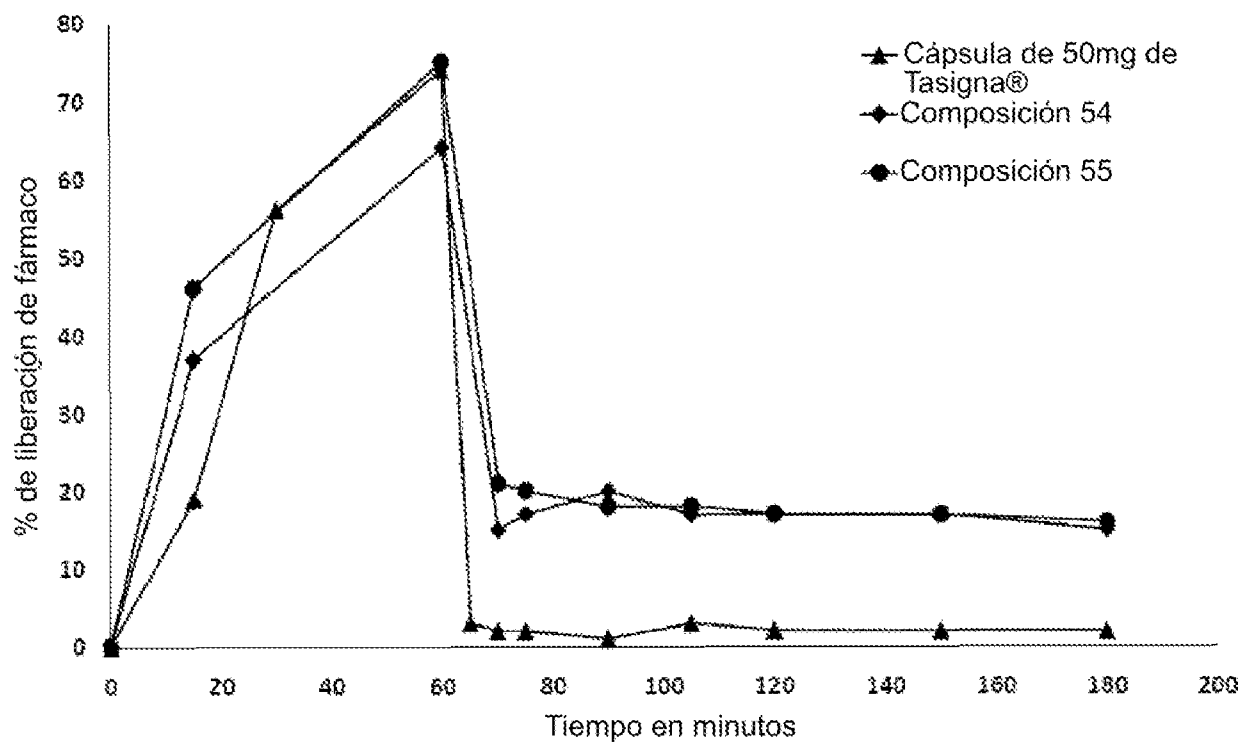


FIG. 9