

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 854 751**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)
A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.01.2013 PCT/SE2013/050015**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.07.2013 WO13105894**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.01.2013 E 13736318 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2020 EP 2802314**

54 Título: **Un procedimiento para producir nanopartículas híbridas amorfas estables que comprende al menos un inhibidor de la proteína cinasa y al menos un componente polimérico estabilizante y formador de matriz**

30 Prioridad:

13.01.2012 SE 1250015
13.01.2012 US 201261586187 P
12.10.2012 SE 1251160
12.10.2012 US 201261713120 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.09.2021

73 Titular/es:

XSPRAY MICROPARTICLES AB (100.0%)
Gunnar Asplunds Allé 32
171 63 Solna, SE

72 Inventor/es:

BRISANDER, MAGNUS;
DEMIRBÜKER, MUSTAFA;
JESSON, GÉRALD;
MALMSTEN, MARTIN y
DÉRAND, HELENE

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 854 751 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

Un procedimiento para producir nanopartículas híbridas amorfas estables que comprende al menos un inhibidor de la proteína cinasa y al menos un componente polimérico estabilizante y formador de matriz

Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de los procedimientos para proporcionar componentes de composiciones farmacéuticas que comprenden fármacos poco solubles en agua. En particular, la presente invención se refiere a procedimientos para proporcionar nanopartículas híbridas de inhibidores de la proteína cinasa (IPC), para aumentar la velocidad de disolución y la biodisponibilidad resultante de dichos IPC, útiles en composiciones farmacéuticas.

Antecedentes de la invención

Los componentes de las vías de transducción de señales celulares que regulan el crecimiento y la diferenciación de las células normales pueden, cuando se desregulan, llevar al desarrollo de trastornos proliferativos celulares y de cáncer. Las mutaciones en las proteínas de señalización celular pueden provocar que dichas proteínas se expresen o se activen a niveles inapropiados o en momentos inapropiados durante el ciclo celular, lo que a su vez puede llevar a un crecimiento celular descontrolado o a cambios en las propiedades de unión célula-célula.

Se ha demostrado que muchos trastornos proliferativos, tales como tumores y cánceres, están implicados en la sobreexpresión o regulación por incremento de la actividad de la proteína cinasa. Las proteínas cinasas son enzimas cinasas que modifican las proteínas añadiendo químicamente grupos fosfato (fosforilación). En general, la fosforilación da lugar a un cambio funcional de la proteína diana al cambiar la actividad enzimática, la ubicación celular o la asociación con otras proteínas. Los aminoácidos de la proteína diana pueden subdividir o caracterizar las proteínas cinasas, cuya fosforilación controlan: la mayoría de las cinasas actúan tanto sobre la serina como sobre la treonina, las tirosina cinasas actúan sobre la tirosina y un número (cinasas de especificidad doble) actúan sobre las tres. También hay proteínas cinasas que fosforilan otros aminoácidos, incluidas las histidina cinasas que fosforilan residuos de histidina. El genoma humano contiene aproximadamente 500 genes de la proteína cinasa, y las proteínas cinasas pueden modificar hasta un 30 % de todas las proteínas humanas. Se sabe que las cinasas regulan la mayoría de las vías celulares, especialmente las implicadas en la transducción de señales. La desregulación de las proteínas cinasas por mutación, reordenamiento de genes, amplificación de genes y sobreexpresión tanto del receptor como del ligando se ha implicado en el desarrollo y avance de cánceres en seres humanos. Los compuestos inhibidores de la proteína cinasa o los inhibidores de la proteína cinasa (IPC) son, por lo tanto, útiles para tratar enfermedades provocadas o agravadas por la sobreexpresión o regulación por incremento de las proteínas cinasas. Por ejemplo, se ha demostrado que los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC también conocidos como tirfostinas) son agentes antitumorales y antileucémicos eficaces (Lowery A y col., Front Biosci. 1 de junio de 2011; 17: 1996-2007).

Un objetivo principal de la química de la formulación es mejorar la eficacia e inocuidad del fármaco, por ejemplo, mejorando la biodisponibilidad y estabilidad, así como la comodidad para el paciente. Biodisponibilidad significa la velocidad y el grado en que se absorbe una sustancia activa o terapéutica de una forma farmacéutica y se vuelve disponible en el sitio de acción. El procedimiento de administración más común y preferido debido a su comodidad, facilidad de ingestión y alto cumplimiento del tratamiento por parte del paciente es la vía oral de administración del fármaco. Sin embargo, para ciertos fármacos, la absorción del fármaco del tubo gastrointestinal está limitada por la poca solubilidad en agua y/o la poca permeabilidad de la membrana de las moléculas del fármaco.

En general, los IPC son bases débiles que se disuelven solo ligeramente a pH bajo (por ejemplo, 100-1000 mg/l) y son prácticamente insolubles a pH neutro (por ejemplo, 0,1-10 mg/l). Por lo tanto, es importante mejorar la solubilidad y la velocidad de disolución de los fármacos basados en IPC para mejorar la biodisponibilidad y la eficacia de la mayoría de estos fármacos. Los IPC típicos exhiben una estructura no polipeptídica y tienen pesos moleculares relativamente bajos, tales como $\leq 10\,000$ dalton o ≤ 5000 dalton.

Se han documentado diversos procedimientos para mejorar las características de disolución de fármacos poco solubles en agua, que incluyen micronización, formación de sales o solvatos, complejos y microesferas. De forma adicional, se han hecho intentos para mejorar la biodisponibilidad proporcionada por las formas galénicas sólidas formando partículas que comprenden el fármaco o mezclando el fármaco poco soluble en agua con excipientes hidrófilos. Sin embargo, tradicionalmente, estos procedimientos conllevan limitaciones inherentes con respecto a la estabilidad física de las partículas durante el almacenamiento, problemas de trituración o dificultad de eliminación del disolvente frecuentemente tóxico. Además, es importante que el fármaco liberado de la fase sólida no se precipite en el tubo gastrointestinal, o que se precipite lo menos posible, sino que permanezca soluble en agua en los fluidos acuosos del tubo gastrointestinal, ya que dicha precipitación da lugar a una baja biodisponibilidad (véase, por ejemplo, Herve J. y col., Pharm Dev Technol., junio de 2011; 16(3):278-86).

La solubilidad dependiente del pH es un problema bien conocido para muchas formulaciones orales de sustancias poco solubles en agua, tales como los IPC, ya que la mayor parte de la absorción del fármaco se produce en el intestino delgado y grueso, donde el pH se encuentra cerca del neutro. Por tanto, existe una necesidad continua de

desarrollar y mejorar las características de disolución de las formas galénicas sólidas orales de fármacos basados en IPC. (Budha NR, Frymoyer A, Smelick GS, Jin JY, Yago MR, Dresser MJ, Holden SN, Benet LZ, Ware JA. Clin Pharmacol Ther. agosto de 2012;92(2):203-13). Por lo tanto, son muy deseables procedimientos para mejorar la disolución de fármacos basados en IPC, así como de otros fármacos poco solubles en agua, a pH neutro (intestinal).

5 El documento US20090203709 describe una forma galénica farmacéutica que comprende un producto de dispersión sólida de al menos un inhibidor de la tirosina cinasa, al menos un polímero farmacéuticamente aceptable y al menos un solubilizante farmacéuticamente aceptable. Además, la referencia describe procedimientos para preparar la forma galénica farmacéutica mencionada anteriormente, que comprenden preparar el comprimido bucodispersable
10 homogéneo de al menos un inhibidor de la tirosina cinasa, al menos un polímero farmacéuticamente aceptable y al menos un solubilizante farmacéuticamente aceptable, y permitir que el comprimido bucodispersable solidifique para obtener un producto de dispersión sólida.

El documento EP2105130 describe formulaciones farmacéuticas que comprenden una dispersión sólida o una
15 solución sólida, que contienen un polímero y un agente activo en forma amorfa. Además, la formulación comprende un polímero externo para estabilizar la solución, de modo que el % en peso del polímero externo sea inferior a un 20 % del peso total de la formulación farmacéutica. De forma adicional, la referencia describe un procedimiento de extrusión por fusión en caliente para la producción de la formulación mencionada anteriormente. Otras técnicas anteriores relevantes incluyen los documentos WO 2008/008733 A2, WO 2008/055966 A1, WO 2011/159218 A1, WO
20 2007/133750 A2, WO 2009/072953 A1 y ARASALI SULAIMAN ZARENA Y COL.: "Design of submicron and nanoparticle delivery systems using supercritical carbon dioxide-mediated processes: an overview (Diseño de sistemas de administración submicrónicos y de nanopartículas usando procedimientos supercríticos mediados por dióxido de carbono: una descripción general", THERAPEUTIC DELIVERY, vol. 2, n.º 2, 1 de febrero de 2011.

25 **Resumen de la invención**

La presente invención se refiere a procedimientos para producir nanopartículas híbridas amorfas estables, que comprenden dasatinib como inhibidor de la proteína cinasa y al menos un componente polimérico estabilizante y formador de matriz. Opcionalmente, se pueden añadir uno o más solubilizantes a las partículas, presentes por
30 separado con respecto a las partículas o dentro de las partículas.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 proporciona un gráfico que muestra la solubilidad aparente de nanopartículas híbridas amorfas estables
35 que comprenden nilotinib HCl producidas por los procedimientos de la invención. En el ejemplo 1, se encuentra experimentación adicional tanto con base de nilotinib como con nilotinib HCl. Los detalles de las partículas se describen en el ejemplo 1, tabla 1, para los experimentos 3, 30 y 37, respectivamente. En pocas palabras, el experimento 30 representa nanopartículas híbridas que comprenden nilotinib HCl y HPMCP HP55 y donde el copolímero solubilizante de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol está presente por separado con
40 respecto a las nanopartículas híbridas. El experimento 3 representa nilotinib HCl cristalino crudo y el experimento 37 representa nanopartículas híbridas de nilotinib HCl, HPMCP HP55 y el copolímero solubilizante de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, presente dentro de las nanopartículas híbridas. Los experimentos ilustrados en los gráficos se llevaron a cabo a pH 6,5, en FaSSIF.

La figura 2 proporciona un gráfico que muestra la solubilidad aparente de nanopartículas híbridas amorfas estables que comprenden erlotinib producidas por los procedimientos de la invención. En el ejemplo 2, se encuentra experimentación adicional con erlotinib. Los detalles de las nanopartículas híbridas se describen en el ejemplo 2, tabla 7, para los experimentos 58, 65 y 67, respectivamente. En pocas palabras, el experimento 65 representa nanopartículas híbridas con erlotinib HCl y HPMCP-AS, donde el copolímero solubilizante de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol está presente por separado con respecto a las nanopartículas híbridas. El
50 experimento 58 representa erlotinib HCl cristalino crudo y el experimento 67 representa nanopartículas híbridas de erlotinib HCl, HPMCP-AS y el copolímero solubilizante de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, presente dentro de las nanopartículas híbridas. Los experimentos ilustrados en los gráficos se llevaron a cabo a pH 6,5 en FaSSIF.

La figura 3 proporciona un gráfico que muestra la solubilidad aparente de nanopartículas híbridas amorfas estables que comprenden pazopanib producidas por los procedimientos de la invención. En el ejemplo 3, se encuentra experimentación adicional con pazopanib. Los detalles de las nanopartículas híbridas se describen en el ejemplo 3, tabla 13, para los experimentos 84, 91 y 93, respectivamente. En pocas palabras, el experimento 91 representa
60 nanopartículas híbridas que comprenden pazopanib y PVP 90K y donde el copolímero solubilizante de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol está presente por separado con respecto a las nanopartículas híbridas, el experimento 93 representa nanopartículas híbridas que comprenden pazopanib, PVP 90K y el copolímero solubilizante de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, presente dentro de las nanopartículas híbridas. El experimento 84 representa pazopanib cristalino crudo. Los experimentos ilustrados en los gráficos se
65 llevaron a cabo a pH 6,5, en FaSSIF.

La figura 4 proporciona un gráfico que muestra la solubilidad aparente de nanopartículas híbridas amorfas estables que comprenden base de lapatinib producidas por los procedimientos de la invención. En el ejemplo 4, se encuentra experimentación adicional tanto con base de lapatinib como con sal de lapatinib ditosilato. Los detalles de las nanopartículas híbridas se describen en el ejemplo 4, tabla 19, para los experimentos 110, 122 y 126, respectivamente.

5 En pocas palabras, el experimento 122 representa nanopartículas híbridas que comprenden base de lapatinib y HPC EF, donde el copolímero solubilizante de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol está presente por separado con respecto a las nanopartículas híbridas. El experimento 110 representa base de lapatinib cruda y el experimento 126 representa nanopartículas híbridas de base de lapatinib, HPC LF y el copolímero solubilizante de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, presente dentro de las nanopartículas híbridas. Los
10 experimentos ilustrados en los gráficos se llevaron a cabo a pH 6,5 en FaSSIF.

La figura 5 proporciona un gráfico que muestra la solubilidad aparente de nanopartículas híbridas amorfas estables que comprenden nilotinib producidas por los procedimientos de la invención. Los detalles de las nanopartículas híbridas se describen en el ejemplo 5, tabla 21, para los experimentos 127, 128 y 129, respectivamente. En pocas

15 palabras, el experimento 129 representa una mezcla física de nilotinib HCl cristalino crudo, HPMCP HP55 y el copolímero solubilizante de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol. El experimento 128 representa nanopartículas híbridas que comprenden nilotinib HCl y HPMCP HP55, donde el copolímero solubilizante de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol está presente por separado con respecto a las nanopartículas híbridas. El experimento 127 representa nanopartículas híbridas de nilotinib HCl y HPMCP HP55. Los experimentos
20 ilustrados en los gráficos se llevaron a cabo a pH 1,4 en SGF.

La figura 6 proporciona un gráfico que muestra la solubilidad aparente de nanopartículas híbridas amorfas estables que comprenden gefitinib producidas por los procedimientos de la invención. En el ejemplo 6, se encuentra experimentación adicional con gefitinib. Los detalles de las composiciones se describen en el ejemplo 6, tabla 22, para

25 los experimentos 131, 133, 135 y 137, respectivamente. En pocas palabras, el experimento 131 representa gefitinib cristalino crudo. El experimento 133 representa una mezcla de gefitinib cristalino crudo, HPMCP HP55 y el copolímero solubilizante de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol. El experimento 135 representa nanopartículas híbridas de gefitinib y HPMCP HP55. El experimento 137 representa nanopartículas híbridas de gefitinib y HPMCP HP55 donde el copolímero solubilizante de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol está presente por separado con respecto a las nanopartículas híbridas. Los experimentos ilustrados en
30 los gráficos se llevaron a cabo a pH 6,5 en FaSSIF.

La figura 7 proporciona un gráfico que muestra la solubilidad aparente de nanopartículas híbridas amorfas estables que comprenden dasatinib producidas por los procedimientos de la invención. Los detalles de las nanopartículas

35 híbridas se describen en el ejemplo 7, tabla 24, para los experimentos 138-141. En pocas palabras, el experimento 138 representa dasatinib cristalino crudo. El experimento 139 representa una mezcla de dasatinib cristalino crudo, Kollidon VA64 y el copolímero solubilizante de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol. El experimento 140 representa nanopartículas híbridas de dasatinib y Kollidon VA64. El experimento 141 representa nanopartículas híbridas de dasatinib y Kollidon VA64 donde el copolímero solubilizante de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol está presente por separado con respecto a las nanopartículas híbridas. Los
40 experimentos ilustrados en los gráficos se llevaron a cabo a pH 6,5 en FaSSIF.

La figura 8 proporciona un gráfico que muestra la solubilidad aparente de nanopartículas híbridas amorfas estables que comprenden sorafenib producidas por los procedimientos de la invención. Los detalles de las nanopartículas

45 híbridas se describen en el ejemplo 8, tabla 26, para los experimentos 142-145. En pocas palabras, el experimento 142 representa sorafenib tosilato cristalino crudo. El experimento 143 representa una mezcla de sorafenib tosilato cristalino crudo, HPMCP HP55 y el copolímero solubilizante de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol. El experimento 144 representa nanopartículas híbridas de sorafenib tosilato y HPMCP HP55. El experimento 145 representa nanopartículas híbridas de sorafenib tosilato y HPMCP HP55 donde el copolímero solubilizante de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol está presente por separado con respecto a
50 las nanopartículas híbridas. Los experimentos ilustrados en los gráficos se llevaron a cabo a pH 6,5 en FaSSIF.

La figura 9 proporciona un gráfico que muestra la solubilidad aparente de nanopartículas híbridas amorfas estables que comprenden crizotinib producidas por los procedimientos de la invención. En el ejemplo 10, se encuentra más

55 experimentación con crizotinib. Los detalles de las composiciones se describen en el ejemplo 10, tabla 30, para los experimentos 150, 152, 153 y 156, respectivamente. En pocas palabras, el experimento 150 representa crizotinib cristalino crudo. El experimento 152 representa una mezcla de crizotinib cristalino crudo, PVP 30K y el solubilizante Cremophor RH40. El experimento 153 representa nanopartículas híbridas de crizotinib y PVP 30K. El experimento 156 representa nanopartículas híbridas de crizotinib y PVP 30K donde el solubilizante Cremophor RH40 está presente por separado con respecto a las nanopartículas híbridas. Los experimentos ilustrados en los gráficos se llevaron a
60 cabo a pH 6,5 en FaSSIF.

La figura 10 proporciona un gráfico que muestra la solubilidad aparente de nanopartículas híbridas amorfas estables que comprenden axitinib producidas por los procedimientos de la invención. En el ejemplo 11, se encuentra más

65 experimentación con axitinib. Los detalles de las composiciones se describen en el ejemplo 11, tabla 32, para los experimentos 157, 158, 160 y 162, respectivamente. En pocas palabras, el experimento 157 representa axitinib

crystalino crudo. El experimento 158 representa una mezcla de axitinib cristalino crudo, Kollidon VA64 y el copolímero solubilizante de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol. El experimento 160 representa nanopartículas híbridas de axitinib y Kollidon VA64. El experimento 162 representa nanopartículas híbridas de axitinib y Kollidon VA64 donde el copolímero solubilizante de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol está presente por separado con respecto a las nanopartículas híbridas. Los experimentos ilustrados en los gráficos se llevaron a cabo a pH 6,5 en FaSSIF.

La figura 11 proporciona un gráfico que muestra la solubilidad aparente de nanopartículas híbridas amorfas estables que comprenden vemurafenib producidas por los procedimientos de la invención. En el ejemplo 12, se encuentra más experimentación con vemurafenib. Los detalles de las composiciones se describen en el ejemplo 12, tabla 34, para los experimentos 164, 166, 168 y 170, respectivamente. En pocas palabras, el experimento 164 representa vemurafenib cristalino crudo. El experimento 166 representa una mezcla de vemurafenib cristalino crudo, CAP y el copolímero solubilizante de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol. El experimento 168 representa nanopartículas híbridas de vemurafenib y CAP. El experimento 170 representa nanopartículas híbridas de vemurafenib y CAP donde el copolímero solubilizante de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol está presente por separado con respecto a las nanopartículas híbridas. Los experimentos ilustrados en los gráficos se llevaron a cabo a pH 6,5 en FaSSIF.

La figura 12 proporciona un gráfico que muestra la velocidad de disolución de nanopartículas híbridas amorfas estables que comprenden base de nilotinib producidas por los procedimientos de la invención, medidas en estado de baja concentración. Los detalles se encuentran en los ejemplos 13 y 13.1, y en la tabla 36 para los experimentos 500 y 501. En pocas palabras, el experimento 500 representa nilotinib HCl crudo. El experimento 501 representa nanopartículas híbridas de base de nilotinib y HPMCP HP55. Los experimentos ilustrados en los gráficos se llevaron a cabo a pH 6,5 en FaSSIF.

La figura 13 proporciona un gráfico que muestra la velocidad de disolución de nanopartículas híbridas amorfas estables que comprenden erlotinib HCl producidas por los procedimientos de la invención, medidas en estado de baja concentración. Los detalles se encuentran en los ejemplos 13 y 13.2, tabla 37 para los experimentos 510 y 511. En pocas palabras, el experimento 510 representa erlotinib HCl crudo. El experimento 511 representa nanopartículas híbridas de erlotinib HCl y HPMC AS.

La figura 14 proporciona un gráfico que muestra la velocidad de disolución de nanopartículas híbridas amorfas estables que comprenden pazopanib HCl producidas por los procedimientos de la invención, medidas en estado de baja concentración. Los detalles se encuentran en los ejemplos 13 y 13.3, tabla 38 para los experimentos 520 y 521. En pocas palabras, el experimento 520 representa pazopanib HCl crudo. El experimento 521 representa nanopartículas híbridas de pazopanib HCl y PVP90K.

La figura 15 proporciona un gráfico que muestra la velocidad de disolución de nanopartículas híbridas amorfas estables que comprenden base de lapatinib producidas por los procedimientos de la invención, medidas en estado de baja concentración. Los detalles se encuentran en los ejemplos 13 y 13.4, tabla 39 para los experimentos 530 y 531. En pocas palabras, el experimento 530 representa lapatinib ditosilato crudo. El experimento 531 representa nanopartículas híbridas de base de lapatinib y HPMCP If.

La figura 16 proporciona un gráfico que muestra la velocidad de disolución de nanopartículas híbridas amorfas estables que comprenden gefitinib producidas por los procedimientos de la invención, medidas en estado de baja concentración. Los detalles se encuentran en los ejemplos 13 y 13.5, tabla 40 para los experimentos 540 y 541. En pocas palabras, el experimento 540 representa gefitinib crudo. El experimento 541 representa nanopartículas híbridas de gefitinib y HPMCP HP55.

La figura 17 proporciona un gráfico que muestra la velocidad de disolución de nanopartículas híbridas amorfas estables que comprenden dasatinib producidas por los procedimientos de la invención, medidas en estado de baja concentración. Los detalles se encuentran en los ejemplos 13 y 13.6, tabla 41 para los experimentos 550 y 551. En pocas palabras, el experimento 550 representa dasatinib crudo. El experimento 551 representa nanopartículas híbridas de dasatinib y Kollidon VA64.

La figura 18 proporciona un gráfico que muestra la velocidad de disolución de nanopartículas híbridas amorfas estables que comprenden sorafenib tosilato producidas por los procedimientos de la invención, medidas en estado de baja concentración. Los detalles se encuentran en los ejemplos 13 y 13.7, tabla 42 para los experimentos 560 y 561. En pocas palabras, el experimento 560 representa sorafenib tosilato crudo. El experimento 561 representa nanopartículas híbridas de sorafenib tosilato y HPMCP HP55.

La figura 19 proporciona un gráfico que muestra la velocidad de disolución de nanopartículas híbridas amorfas estables que comprenden crizotinib producidas por los procedimientos de la invención, medidas en estado de baja concentración. Los detalles se encuentran en los ejemplos 13 y 13.8, tabla 43 para los experimentos 570 y 571. En pocas palabras, el experimento 570 representa crizotinib crudo. El experimento 571 representa nanopartículas híbridas de crizotinib y PVP 30K.

La figura 20 proporciona un gráfico que muestra la velocidad de disolución de nanopartículas híbridas amorfas estables que comprenden axitinib producidas por los procedimientos de la invención, medidas en estado de baja concentración. Los detalles se encuentran en los ejemplos 13 y 13.9, tabla 44 para los experimentos 580, 581 y 582. En pocas palabras, el experimento 580 representa axitinib crudo. El experimento 581 representa nanopartículas híbridas de axitinib y Kollidon VA64 y el experimento 582 representa nanopartículas híbridas de axitinib y HPMC AS.

La figura 21 proporciona un gráfico que muestra la velocidad de disolución de nanopartículas híbridas amorfas estables que comprenden vemurafenib producidas por los procedimientos de la invención, medidas en estado de baja concentración. Los detalles se encuentran en los ejemplos 13 y 13.10, tabla 45 para los experimentos 590, 591 y 592. En pocas palabras, el experimento 590 representa vemurafenib crudo. El experimento 591 representa nanopartículas híbridas de vemurafenib y Kollidon VA64 y el experimento 592 representa nanopartículas híbridas de vemurafenib y CAP.

La figura 22 proporciona gráficos que muestran la medición *in vivo* de las concentraciones plasmáticas después de la administración oral a perros beagle de composiciones, representadas por formulaciones que comprenden nanopartículas híbridas amorfas estables de base de nilotinib y los componentes poliméricos estabilizantes y formadores de matriz PVAP y HPMCP HP55, respectivamente (I/P), denominadas PVAP y HP55, así como donde se añadió el copolímero solubilizante de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (I/P+S), denominadas HP55 y PVAP, respectivamente. Los experimentos se llevaron a cabo en perros beagle pretratados para tuvieran un contenido estomacal neutro. Las nanopartículas híbridas se describen además en los experimentos 146 y 147 (ejemplo 9) y los detalles de los experimentos *in vivo* se exponen en el ejemplo 14. Los experimentos usaron una formulación comercializada que comprende nilotinib HCl ("Tasigna") como referencia.

La figura 23 proporciona gráficos que muestran la medición *in vivo* de las concentraciones plasmáticas después de la administración oral a perros beagle de composiciones, representadas por formulaciones que comprenden nanopartículas híbridas amorfas estables de base de nilotinib y los componentes poliméricos estabilizantes y formadores de matriz PVAP y HPMCP HP55, respectivamente (I/P), denominadas PVAP y HP55, producidas por los procedimientos de la invención, así como donde se añadió el copolímero solubilizante de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (I/P+S), denominadas PVAP y HP55, respectivamente. Los experimentos se llevaron a cabo en perros beagle pretratados para tuvieran un contenido estomacal ácido. Las nanopartículas híbridas se describen además en los experimentos 146 y 147 (ejemplo 9) y los detalles de los experimentos *in vivo* se exponen en el ejemplo 14. Los experimentos usaron una formulación comercializada que comprende nilotinib HCl ("Tasigna") como referencia.

La figura 24 proporciona gráficos que muestran la medición *in vivo* de las concentraciones plasmáticas después de la administración oral a perros beagle de composiciones, representadas por formulaciones que comprenden nanopartículas híbridas amorfas estables de base de nilotinib y los componentes poliméricos estabilizantes y formadores de matriz PVAP y HPMCP HP55, respectivamente (I/P), denominadas PVAP y HP55, producidas por los procedimientos de la invención, así como donde, después de la formación de las nanopartículas híbridas, se añadió el copolímero solubilizante de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (I/P+S), denominadas HP55 y PVAP, respectivamente. Los experimentos se llevaron a cabo en perros beagle pretratados para tuvieran un contenido estomacal ácido o neutro. Las nanopartículas híbridas se describen además en los experimentos 146 y 147 (ejemplo 9) y los detalles de los experimentos *in vivo* se exponen en el ejemplo 14.

La figura 25 proporciona gráficos que muestran la medición *in vivo* de las concentraciones plasmáticas después de la administración oral a perros beagle de composiciones, representadas por formulaciones que comprenden nanopartículas híbridas amorfas estables de base de nilotinib y los componentes poliméricos estabilizantes y formadores de matriz PVAP y HPMCP HP55, respectivamente (I/P), producidas por los procedimientos de la invención, denominadas PVAP y HP55. Los experimentos se llevaron a cabo en perros beagle pretratados para tuvieran un contenido estomacal ácido o neutro. Las nanopartículas híbridas se describen además en los experimentos 146 y 147 (ejemplo 9) y los detalles de los experimentos *in vivo* se exponen en el ejemplo 14.

La figura 26 proporciona un gráfico que muestra la solubilidad aparente para nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, antes y después de 11 meses de almacenamiento a temperatura ambiente. El experimento proporciona nanopartículas híbridas amorfas estables que comprenden base de nilotinib, HPMCP HP55 y la adición del copolímero solubilizante de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (I/P+S) como Exp 171 y Exp 172 con más detalles expuestos en el ejemplo 15.

La figura 27 proporciona patrones de difracción de rayos X en polvo (DRXP) superpuestos de nanopartículas híbridas estables al 40 % de carga de fármaco, I/P base de nilotinib/HPMCP HP55. Almacenamiento inicial (parte superior) y después de 12 meses a temperatura ambiente (parte inferior). Los patrones de DRXP están compensados para mejorar la comparación visual. En el ejemplo 15, se exponen más detalles.

Descripción detallada de la invención

Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones mencionadas en esta solicitud se incorporan a esta solicitud en su totalidad a modo de referencia.

Como se usa aquí, la frase "nanopartículas híbridas" se refiere a un grupo de partículas, típicamente en el intervalo de tamaño promedio de 1 a 1000 nm, compuesto por al menos dos componentes, uno de los cuales es el IPC y el otro un componente polimérico estabilizante y formador de matriz. Las partículas pueden ser cristalinas o amorfas, o una mezcla de las mismas. Típicamente, en el sentido de la presente descripción, las partículas son "amorfas" o "esencialmente amorfas". Esto significa que casi todo, si no todo, el contenido de las partículas comprende un inhibidor de la proteína cinasa y un componente polimérico estabilizante y formador de matriz amorfos. El nivel o grado de amorficidad es al menos un 60 %, tal como un 70 %, tal como un 80 % o un 85 %, preferiblemente, al menos un 90 % y, más preferiblemente, >95 %, donde el 100 % representa que todo el material es amorfo en las partículas. La cuantificación de IPC cristalino o la ausencia de IPC cristalino se puede medir mediante procedimientos de difracción de rayos X en polvo como se describe en Saleki-Gerhardt A y col., Int J Pharm. 1994; 101:237-247) o por sorción de vapor de agua como se describe en Dash AK y col., J Pharm Sci. abril de 2002; 91(4):983-90.

La expresión "partículas de dispersión sólida" se refiere a "nanopartículas híbridas" como se definió anteriormente, sin embargo, las partículas de dispersión sólida son típicamente más grandes o de tamaño mucho mayor (típicamente µm-mm, como se describe en Wu K. y col., J Pharm Sci., julio de 2009; 98(7):2422-3). El tamaño más pequeño de las nanopartículas híbridas contribuye a estabilizar además el IPC contra la cristalización. Típicamente, las nanopartículas híbridas se encuentran en el intervalo de tamaño promedio de 1 a 1000 nm, tal como por debajo de 500 nm, preferiblemente, por debajo de 250 nm.

El término "estable" se refiere al nivel de estabilidad de las partículas producidas por los procedimientos de la presente invención y se puede medir como la capacidad de las nanopartículas híbridas de permanecer en su estado físico durante 6-12 meses de almacenamiento a temperatura ambiente (por ejemplo, 20-25 °C). El nivel de estabilidad se puede medir mediante mediciones del ABC de la velocidad de disolución durante, por ejemplo, 80 minutos de las partículas, después de dicho almacenamiento.

La frase "inhibidor de la proteína cinasa" o "IPC" se refiere a un tipo de inhibidor enzimático que bloquea específicamente la acción de una o más proteínas cinasas. Los IPC incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la proteína cinasa e inhibidores de la tirosina cinasa, tales como axitinib, afatinib, bosutinib, crizotinib, cediranib, dasatinib, erlotinib, fostamatinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lenvatinib, lestaurtinib, motesanib, mubritinib, nilotinib, pazopanib, pegaptanib, ruxolitinib, sorafenib, semaxanib, sunitinib, tandunitib, tipifamib, vandetanib y vemurafenib; o sales o hidratos o solvatos de los mismos, o combinaciones de los mismos.

Por la frase "componente polimérico estabilizante y formador de matriz" se entiende el componente presente en las nanopartículas híbridas junto con el IPC. Típicamente, dicho componente polimérico estabilizante y formador de matriz exhibe una estructura polimérica, tal como, pero sin limitarse a, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, HPC ef, HPC lf y HPC jf), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, Methocel E3 y E15 y Pharmacoat), succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC AS), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, HPMCP-HP55), polivinilpirrolidona (por ejemplo, PVP 30K y PVP 90K), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), copolividona (por ejemplo, Kollidon VA 64), crospovidona (por ejemplo, Kollidon CL), copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (por ejemplo, Kollicoat ME), copolímero de ácido metacrilato y metacrilato de metilo (por ejemplo, Eudragit L100), polietilenglicol (PEG), copolímero de DL lactida/glicólido, poli DL-lactida, ftalato de acetato de celulosa (CAP), copolímeros de aminoalquil metacrilato (por ejemplo, Eudragit RL100, RL PO o RS PO), homopolímero de carbómero tipo A (por ejemplo, Carbopol 971 P), homopolímero de carbómero tipo B (por ejemplo, Carbopol 974P) y poloxámeros (por ejemplo, Pluronic, Kolliphor).

El término "polímero" o "polimérico" se usa aquí para significar un compuesto que está hecho con monómeros conectados entre sí para formar una molécula más grande. En general, un polímero consiste en 20 o más monómeros conectados entre sí, sin embargo, aquí también se hace referencia a menos de 20 monómeros conectados entre sí como polímeros.

El término "solubilizante" se usa aquí para significar un compuesto que aumenta la solubilidad de una sustancia, tal como, pero sin limitarse a, copolímero de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (Soluplus), succinato de d-α-tocoferol polietilenglicol 1000 (TPGS), aceite de ricino hidrogenado PEG-40 (Cremophor RH40), aceite de ricino PEG-35 (Cremophor EL), estearato PEG-40 (MYRJ 540), grasa dura (por ejemplo, Gelucire 33/01), polioxilglicéridos (por ejemplo, Gelucire 44/14), polioxilglicéridos de estearoilo (por ejemplo, Gelucire 50/13), glicéridos caprílicos/cápricos PEG-8 (por ejemplo, Labrasol) y poloxámeros (por ejemplo, Pluronic, Kolliphor).

Como se usa en esta solicitud, la frase "partículas primarias" se refiere a las entidades de partículas más pequeñas formadas durante el proceso de precipitación. Los límites de las partículas se analizan mediante microscopía MEB. En función de los parámetros del procedimiento, las partículas primarias pueden formar juntas una red más o menos densa y porosa que forma partículas más grandes, aglomeradas o puente. Los parámetros que afectan la aglomeración son, por ejemplo, la temperatura que puede modificar la plasticidad de las partículas primarias; la relación disolvente/antidisolvente que afecta el tiempo de precipitación, la concentración de la solución del IPC; y la

naturaleza del agente o agentes poliméricos estabilizantes y formadores de matriz. El tamaño promedio de las partículas primarias se encuentra típicamente entre 1 y 1000 nm, preferiblemente, por debajo de 500 nm, más preferiblemente, por debajo de 250 nm.

- 5 Como se usa en esta solicitud, las frases "supercrítico" y "fluido supercrítico" se refieren a una sustancia química que se fija a una temperatura superior o igual a su temperatura crítica (T_c) y a una presión superior o igual a su presión crítica (P_c).

- Como se usa en esta solicitud, las frases "subcrítico" y "fluido subcrítico" se refieren aquí a que una temperatura crítica (T_c) o presión crítica (P_c) se fija a una temperatura o presión superior a su temperatura crítica (T_c) o presión crítica (P_c), respectivamente, y la otra de temperatura crítica (T_c) o presión crítica (P_c) se fija a una temperatura o presión inferior a su temperatura crítica (T_c) o presión crítica (P_c), respectivamente.
- 10

- La frase "área bajo la curva (ABC)" se refiere al área bajo la curva de concentración-tiempo, donde el eje x representa el tiempo y el eje y representa la concentración de fármaco solubilizado.
- 15

La frase "solubilidad aparente" se refiere a la concentración de material en el equilibrio aparente. Véase más información en la sección de ejemplos.

- 20 El término "sobresaturación" se usa aquí para significar que una solución contiene más sustancia disuelta de la que podría disolver el disolvente o el medio en circunstancias normales.

Como se usa en esta solicitud, el término "Soluplus" o "soluplus" se refiere a un copolímero de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-poli-etilenglicol.

- 25 Como se usa en esta solicitud, el término "TPGS" se refiere a succinato de d- α -tocoferol polietilenglicol 1000.

Como se usa en esta solicitud, la expresión "Chremophor RH40" se refiere a aceite de ricino hidrogenado PEG-40.

- 30 Como se usa en esta solicitud, el término "PVAP" se refiere a ftalato de acetato de polivinilo.

Como se usa en esta solicitud, el término "PVP 90K" se refiere a polivinilpirrolidona K-90.

- Como se usa en esta solicitud, el término "PVP 30K" se refiere a polivinilpirrolidona K-30.
- 35

Como se usa en esta solicitud, el término "HPMC-AS" se refiere a succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa.

Como se usa en esta solicitud, el término "HPMC HP55" se refiere a ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.

- 40 Como se usa en esta solicitud, el término "HPC" se refiere a hidroxipropilcelulosa, tal como HPC EF y HPC LF.

Como se usa en esta solicitud, el término "Kollidon VA64" se refiere a copolividona.

- Como se usa en esta solicitud, el término "CAP" se refiere a ftalato de acetato de celulosa.
- 45

- Los medios de disolución usados con el propósito de someter a prueba las nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la presente invención incluyen fluido intestinal estimulado en estado de ayuno, denominado FaSSIF, fluido intestinal estimulado en estado alimentado, denominado FeSSIF y fluido gástrico simulado, denominado SGF. El medio FaSSIF está diseñado para representar un estado de ayuno y tiene un pH de aproximadamente 6,5, así como propiedades osmóticas particulares. El medio FeSSIF está diseñado para representar un estado de alimentado y tiene un pH de aproximadamente 5, así como propiedades osmóticas específicas. El medio SGF está diseñado para representar fluido gástrico y tiene un pH de aproximadamente 1,4, así como propiedades osmóticas particulares. Los medios FaSSIF, FeSSIF y SGF se utilizan en general en modelos *in vitro* para la disolución de fármacos poco solubles en agua. La elección del medio dependerá del lugar del tubo intestinal y en qué condiciones (en ayunas o alimentado) se desea que se disuelvan y absorban las partículas. Se describen más detalles con respecto a estos fluidos en, por ejemplo, Hervé J. y col, Pharm Dev Technol. junio de 2011; 16(3):278-86 y Jantravid, E. y Dressman, J. Dissolut. Technol. 2009 8, 21-25.
- 50
- 55

- La frase "forma amorfa" significa una forma sólida no cristalina. La facilidad de disolución se puede atribuir al menos en parte a la cantidad de energía requerida para la disolución de los componentes de una fase sólida cristalina o amorfa. Las partículas amorfas requieren menos energía para la disolución en comparación con las partículas cristalinas del mismo compuesto.
- 60

- Los procedimientos inventivos producen nanopartículas híbridas que comprenden un IPC o una combinación de dos o más IPC. Sin embargo, las partículas pueden comprender una combinación de uno o más IPC y al menos un principio activo adicional, tal como uno o más fármacos. Se pueden utilizar eficazmente varios tipos de IPC.
- 65

El término IPC (inhibidores de la proteína cinasa), como se usa en esta solicitud, pretende incluir también los hidratos, solvatos (alcoholatos), sales ácidas, sales básicas o cocristales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos inhibidores de la proteína cinasa.

5

Como se usa en esta solicitud, la expresión compuestos insolubles en agua o poco solubles en agua (o hidrófobos) se refiere a compuestos cuya solubilidad en agua a 25 °C es menor que 1 g/100 ml, especialmente menor que 0,1 g/100 ml en agua pura a pH neutro.

- 10 Las nanopartículas híbridas generadas por los procedimientos de la presente invención se encuentran típicamente en forma de partículas como se describe en otra parte de esta memoria descriptiva. Hay un número de procedimientos diferentes para la formación de partículas más grandes, por ejemplo, granulación, extrusión por fusión, secado por pulverización, precipitación, etc., todos los cuales abarcan en general comenzar con la formación de una mezcla entre el principio activo (PA) y el componente polimérico estabilizante y formador de matriz. Los procedimientos inventivos
- 15 de la presente invención son procedimientos continuos para generar nanopartículas híbridas. En este contexto, los procedimientos continuos significan que la formación de partículas está en curso de forma continua mientras que al mismo tiempo se extraen/recogen/retienen de forma continua nanopartículas híbridas de la mezcla después de su formación. En los procedimientos preferidos, es decir, procedimientos de precipitación, esto significa que un fluido que es una solución del IPC, preferiblemente en forma de corriente de fluido, se mezcla con un fluido de antidisolvente,
- 20 preferiblemente en forma de corriente de fluido de antidisolvente. El componente polimérico estabilizante y formador de matriz puede estar presente en uno o en ambos de los dos fluidos en función de sus características de solubilidad. La mezcla de los dos fluidos tiene lugar en una función de mezcla, por ejemplo, una cámara de mezcla. En el caso de que el procedimiento sea continuo, es decir, los dos fluidos son corrientes de fluido, la función de mezcla se asocia típicamente con una función de formación y separación de partículas donde la corriente de fluidos mixta puede pasar
- 25 mientras retiene las nanopartículas híbridas. Los agentes que modifican las características de las partículas sin incorporarse a las partículas se pueden añadir a uno o ambos fluidos antes de la etapa de mezcla. Típicamente, los fluidos son líquidos convencionales o fluidos supercríticos, donde los fluidos supercríticos también incluyen fluidos subcríticos (es decir, fluidos para los que solo una de la presión y la temperatura está por encima de su valor supercrítico). Las combinaciones típicas son, a) líquidos convencionales (es decir, no supercríticos) tanto para la solución del PA como para el antidisolvente, b) solución supercrítica del PA combinada con líquido convencional para el antidisolvente, c) líquido convencional para la solución del PA combinada con fluido supercrítico para el antidisolvente, y d) fluidos supercríticos para ambos fluidos. En ciertas variantes, se puede omitir el antidisolvente. A continuación, se permite que una corriente de fluido, preferiblemente supercrítico, que contiene tanto el PA como el componente polimérico estabilizante y formador de matriz, se expanda hacia la función de formación de partículas. Se
- 35 prefiere que al menos uno de los fluidos esté en un estado supercrítico en los procedimientos de precipitación descritos anteriormente. Estos tipos de procedimientos de precipitación se analizan en los documentos WO 2005061090 (Censdelivery AB), WO 2009072950 (XSpray Microparticles AB), WO 2009072953 (XSpray Microparticles AB), WO 2011159218 (XSpray Microparticles AB) y las referencias citadas en estas publicaciones.

- 40 El término "solución" abarca que el soluto es tanto un verdadero soluto como partículas diminutas de dimensiones coloidales (típicamente 1-1000 nm) y más pequeñas que las partículas que se van a producir.

Un sistema de formación de partículas preferido es el "Sistema Right Size" desarrollado por XSpray Microparticles AB, Suecia. Se puede encontrar una descripción detallada de la tecnología en las publicaciones WO proporcionadas en el

45 párrafo anterior. Una característica importante del sistema es que las dos corrientes de fluido se deben fusionar dentro de una boquilla en un ángulo en el intervalo de 45-135°, con preferencia por aproximadamente 90°, y se debe pulverizar en una función de formación/separación de partículas. En principio, el sistema permite producir partículas de tamaño y/o morfología predeterminados. Aquí se describirán el sistema y el aparato Right Size usando el ejemplo no limitativo de un IPC como fármaco y CO₂ como antidisolvente fluido supercrítico.

50

El sistema consiste en una configuración de bombeo para el IPC disuelto en un disolvente líquido, denominado solución del PA, y una configuración de bombeo para un antidisolvente, por ejemplo CO₂, sin embargo, también se pueden usar otros antidisolventes según sea apropiado. Cada configuración de bombeo incluye instrumentos tales como un fluxímetro y un medidor de presión que se usan para controlar las condiciones del procedimiento. Estas dos

55 configuraciones de bombeo están conectadas de forma fluida a una boquilla de pulverización.

Se mezcla una corriente de solución líquida del PA con una corriente de CO₂ en condiciones de flujo dentro de la boquilla de pulverización. El componente polimérico estabilizante y formador de matriz está presente en la solución del PA o en la corriente de CO₂. Estas corrientes se pulverizan a la salida de la boquilla en un vaso de precipitados

60 en condiciones controladas (típicamente presión y temperatura). El CO₂ actúa como antidisolvente y hace que el PA se precipite junto con el componente polimérico estabilizante y formador de matriz en partículas finas. Las partículas se retienen en el vaso mediante un sistema de filtrado. Típicamente, se usa un regulador de contrapresión para controlar la presión dentro del vaso de precipitados.

- 65 Para preparar las nanopartículas híbridas de ciertos fármacos, por ejemplo, pero sin limitarse a, Pazopanib y Erlotinib, puede ser ventajoso tener una configuración de bombeo adicional para inyectar un disolvente adicional, denominado

modificador, en el CO₂. Aquí se configura un control de configuración de bombeo para el modificador y el modificador se mezcla con el CO₂ en una mezcladora antes de introducirlo en la boquilla.

Cuando se usa el sistema, el operador del sistema comienza equilibrando típicamente el sistema bombeando CO₂, una "solución similar al IPC" (una solución similar en composición a la solución del IPC pero que no contiene IPC ni excipiente) y el modificador (si se usa) a través del sistema hasta que los caudales, la presión y la temperatura hayan alcanzado el estado estable deseado. Los parámetros críticos para configurar el sistema son la composición de la solución del IPC, el caudal de la solución del IPC, el caudal de CO₂, la presión y temperatura del CO₂, la naturaleza del modificador y el caudal del modificador, si se usa.

Después, la "solución similar al IPC" se cambia por la solución del IPC y las partículas se producen y retienen por debajo de la mezcla, por ejemplo, por debajo de la salida de la boquilla. Posteriormente, el sistema se limpia típicamente bombeando la "solución similar al IPC" a través del sistema. Las partículas se secan haciéndolas pasar el CO₂ través de las partículas retenidas para extraer cualquier disolvente restante. A continuación, se despresuriza el vaso de precipitados y se pueden recoger las partículas.

La solución/disolvente y el antidisolvente son típicamente miscibles entre sí. La presión y la temperatura en la función de formación de partículas y/o anterior a esta función, tal como en la función de mezcla, proporcionan condiciones supercríticas o subcríticas con respecto al antidisolvente.

La concentración del IPC en la solución se encuentra típicamente por debajo de su concentración de saturación, tal como $\leq 50\%$, tal como $\leq 60\%$, tal como $\leq 75\%$, tal como $\leq 85\%$ o tal como $\leq 95\%$ de la concentración de saturación. Las concentraciones adecuadas se encuentran típicamente en el intervalo $< 20\%$, tal como $\leq 10\%$ o $\leq 5\%$ o $\leq 3\%$, los límites inferiores son $\leq 0,005\%$ o un $0,1\%$ (todo en % p/v). El término "volátil" para disolventes significa típicamente puntos de ebullición de $\leq 200\text{ }^{\circ}\text{C}$, tales como $\leq 150\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $\leq 100\text{ }^{\circ}\text{C}$, a presión atmosférica. Son ejemplos los disolventes inorgánicos y los disolventes orgánicos con especial énfasis en dimetilsulfóxido y trifluoroetanol y mezclas de los mismos. El término disolvente incluye mezclas de líquidos que son miscibles entre sí. Las soluciones pueden contener agentes que mejoran o disminuyen la solubilidad del IPC, por ejemplo, componentes tampón ácidos, alcalinos y/u otros disolventes orgánicos.

Los fluidos ilustrativos que se pueden usar como antidisolvente son

- a) gaseosos a temperatura ambiente y presiones atmosféricas, o
- b) líquidos a temperatura ambiente y presión atmosférica.

El antidisolvente se selecciona típicamente por su capacidad para dispersarse fácilmente en pequeñas gotículas y por su capacidad para actuar como agente atomizador y antidisolvente contra el IPC presente en la solución.

Los compuestos/elementos según el grupo (a) se pueden seleccionar de entre dióxido de carbono ($P_c = 74\text{ bar}$ y $T_c = 31\text{ }^{\circ}\text{C}$) (preferido), óxido nitroso ($P_c = 72\text{ bar}$ y $T_c = 36\text{ }^{\circ}\text{C}$), hexafluoruro de azufre ($P_c = 37\text{ bar}$ y $T_c = 45\text{ }^{\circ}\text{C}$), etano ($P_c = 48\text{ bar}$ y $T_c = 32\text{ }^{\circ}\text{C}$), etileno ($P_c = 51\text{ bar}$ y $T_c = 10\text{ }^{\circ}\text{C}$), xenón ($P_c = 58\text{ bar}$ y $T_c = 16\text{ }^{\circ}\text{C}$), trifluorometano ($P_c = 47\text{ bar}$ y $T_c = 26\text{ }^{\circ}\text{C}$), clorotrifluorometano ($P_c = 39\text{ bar}$ y $T_c = 29\text{ }^{\circ}\text{C}$) y nitrógeno ($P_c = 34\text{ bar}$ y $T_c = -147\text{ }^{\circ}\text{C}$) y mezclas que contienen estos compuestos/elementos. P_c significa presión crítica y T_c temperatura crítica. Los compuestos según el grupo (b) se seleccionan típicamente de entre líquidos convencionales de los mismos tipos generales que los analizados anteriormente para los disolventes, pero con la diferencia de que el IPC presente en la solución debe ser poco soluble en el antidisolvente. Los líquidos particulares del grupo (b) comprenden metanol, etanol, acetona, agua y mezclas que contienen uno o más de estos fluidos.

Los antidisolventes del grupo (a) anterior se usan típicamente a presiones y temperaturas que proporcionan i) condiciones supercríticas (fluido supercrítico) o ii) condiciones subcríticas (fluido subcrítico) en la función de formación de partículas y/o anterior a esta función, como en la función de mezcla y anterior a esta última función.

Variante (i) significa presiones y temperaturas que se encuentran típicamente por encima de la presión crítica P_c y la temperatura crítica T_c del antidisolvente usado. Para la presión, esto significa típicamente presiones en el intervalo $(1,0-7,0) \times P_c$ o en el intervalo $\geq 10\text{ bar}$, de forma adecuada, $\geq 20\text{ bar}$ con preferencia por $\geq 30\text{ bar}$, mayor que la P_c con límites superiores ilustrativos que son 100 bar , 200 bar y 300 bar superiores a la P_c . Para la temperatura, esto significa típicamente temperaturas dentro de $(1,0-4,0) \times T_c$ o en el intervalo de $\geq 5\text{ }^{\circ}\text{C}$, de forma adecuada, $\geq 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ con preferencia por $\geq 15\text{ }^{\circ}\text{C}$ por encima de la T_c con límites superiores ilustrativos de $10\text{ }^{\circ}\text{C}$, $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ por encima de la T_c .

Variante (ii) significa que al menos uno de temperatura y presión, con preferencia solo para la temperatura, se encuentra/encuentran por debajo del valor crítico. (T_c y P_c , respectivamente). Por tanto, la temperatura se puede encontrar en el intervalo de $(0,1-1) \times T_c$, tal como $(0,5-1) \times T_c$ o menos. Además, la temperatura puede ser baja, tal como $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Estas temperaturas se pueden combinar con las presiones definidas en el párrafo anterior o con presiones inferiores a la P_c del antidisolvente usado. Para el dióxido de carbono, esto significa que la temperatura en la función de formación de partículas es $< +31\text{ }^{\circ}\text{C}$, tal como aproximadamente $+25\text{ }^{\circ}\text{C}$ o menos combinada con una

presión por encima o por debajo de 74 bar.

Los antidisolventes del grupo (b) anterior se usan típicamente en el estado subcrítico, es decir, como un fluido subcrítico.

5

Para los procedimientos de la invención que usan condiciones subcríticas en la cámara de formación de partículas. Esto incluye que la presión en la función de mezcla y en el fluido antidisolvente siempre es más alta que en la función de formación de partículas.

10 En un aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para producir nanopartículas híbridas amorfas estables que comprende al menos un inhibidor de la proteína cinasa y al menos un componente polimérico estabilizante y formador de matriz, que comprende

- 15 a) proporcionar una primera corriente, preferiblemente presurizada, de dicho inhibidor de la proteína cinasa disuelto en un disolvente;
- b) proporcionar una segunda corriente de antidisolvente, preferiblemente presurizada; donde dicho al menos un componente polimérico estabilizante y formador de matriz está presente en dicha primera o segunda corriente; y
- c) mezclar dicha primera y segunda corrientes, y pulverizar la corriente mixta a la salida de una boquilla, con lo que se forman dichas nanopartículas híbridas; seguido de la recogida de dichas nanopartículas híbridas.

20

En una realización de este aspecto, dicho componente polimérico estabilizante y formador de matriz está presente en dicho disolvente.

En otra realización de este aspecto, dicho componente polimérico estabilizante y formador de matriz está presente en dicho antidisolvente.

25

En otra realización de este aspecto, al menos una de dichas corrientes de fluido es una corriente de fluido supercrítico, preferiblemente, una corriente de fluido supercrítico o subcrítico de CO₂.

30 En otra realización de este aspecto, dicha corriente de antidisolvente es una corriente de fluido supercrítico o subcrítico de CO₂.

En otra realización de este aspecto, dicha corriente de disolvente es una corriente de fluido supercrítico o subcrítico de CO₂.

35

En otra realización de este aspecto, dicho al menos un componente polimérico estabilizante y formador de matriz está presente en dicha corriente de fluido supercrítico o subcrítico de CO₂.

En otra realización de este aspecto, dicha corriente de disolvente es una corriente de fluido subcrítico de CO₂. Dicha corriente de fluido supercrítico o subcrítico de CO₂ se proporciona preferiblemente a aproximadamente 25 °C o menos, a una presión de aproximadamente 100 a aproximadamente 150 bar. Sin embargo, dicha corriente de disolvente puede comprender, por ejemplo, nitrógeno, metano, etano, propano, etileno, metanol, etanol, acetona, agua o una mezcla de estos compuestos tal como una mezcla de CO₂ y nitrógeno. Asimismo, se puede añadir un disolvente adicional, tal como un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, acetona) o una solución acuosa (por ejemplo, agua) como modificador en un disolvente supercrítico/subcrítico.

45

En otra realización de este aspecto, dicha corriente de antidisolvente es una corriente de fluido supercrítico o subcrítico de CO₂. Dicha corriente de fluido supercrítico o subcrítico de CO₂ se proporciona preferiblemente a aproximadamente 25 °C o menos, a una presión de aproximadamente 100 a aproximadamente 150 bar. Sin embargo, dicha corriente de antidisolvente puede comprender, por ejemplo, nitrógeno, metano, etano, propano, etileno, metanol, etanol, acetona, agua o una mezcla de estos compuestos tal como una mezcla de CO₂ y nitrógeno. Asimismo, se puede añadir un disolvente, tal como un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, acetona) o una solución acuosa (por ejemplo, agua) como modificador en un antidisolvente supercrítico o subcrítico.

50

55 El componente polimérico estabilizante y formador de matriz de la presente en los procedimientos de la invención incluye, pero no se limita a, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, HPC ef, HPC If y HPC jf), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, Methocel E3 y E15 y Pharmacoat), succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC AS), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, HPMC HP55), polivinilpirrolidona (por ejemplo, PVP 30K y PVP 90K), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), copolividona (por ejemplo, Kollidon VA 64), crospovidona (por ejemplo, Kollidon CL), copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (por ejemplo, Kollicoat ME), copolímero de ácido metacrilato y metacrilato de metilo (por ejemplo, Eudragit L100), polietilenglicol (PEG), copolímero de DL lactida/glicólido, poli DL-lactida, ftalato de acetato de celulosa (CAP), homopolímero de carbómero tipo A (Carbopol 971 P), homopolímero de carbómero tipo B (Carbopol 974P), copolímeros de aminoalquil metacrilato (por ejemplo, Eudragit RL100, RL PO o RS PO) y poloxámeros (por ejemplo, Pluronic, Kolliphor).

65

En consecuencia, en otra realización de este aspecto, dicho componente polimérico estabilizante y formador de matriz se selecciona de entre metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, copovidona, crospovidona, copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, copolímero de metacrilato de ácido y metacrilato de metilo, polietilenglicol, copolímero de DL lactida/glicólido, poli DL-lactida, ftalato de acetato de celulosa, homopolímero de carbómero tipo A, homopolímero de carbómero tipo B, copolímeros de aminoalquil metacrilato y poloxámeros. Preferiblemente, dicho componente polimérico estabilizante y formador de matriz se selecciona de entre ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, copovidona, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de acetato de celulosa y polivinilpirrolidona.

En otra realización de este aspecto, se añade un solubilizante a las nanopartículas híbridas obtenidas en la etapa c. En este contexto, el solubilizante estará presente por separado con respecto a las partículas. Dicho solubilizante se puede seleccionar de entre copolímero de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, succinato de α -tocopherol polietilenglicol 1000 y un aceite de ricino hidrogenado, tal como aceite de ricino hidrogenado PEG-40 o aceite de ricino hidrogenado PEG-35. Además, dicho solubilizante puede ser un poloxámero.

Los procedimientos de la invención proporcionan nanopartículas híbridas amorfas estables que comprenden al menos un inhibidor de la proteína cinasa y al menos un componente polimérico estabilizante y formador de matriz, que muestran una mayor velocidad de disolución.

En consecuencia, en otra realización de este aspecto, se proporciona un procedimiento para producir nanopartículas híbridas amorfas estables que comprenden al menos un inhibidor de la proteína cinasa y al menos un componente polimérico estabilizante y formador de matriz, donde dichas nanopartículas híbridas muestran una velocidad de disolución aumentada de dicho inhibidor de la proteína cinasa, en comparación con la velocidad de disolución de dicho inhibidor de la proteína cinasa en forma cristalina cruda.

Típicamente, dicha velocidad de disolución se mide mediante un sistema de cubetas de lectura en condiciones de baja concentración, por ejemplo, según la Farmacopea de los Estados Unidos (USP4). La medición de la disolución en condiciones de baja concentración de nanopartículas híbridas se puede medir en un procedimiento que consiste en añadir la cantidad deseada de polvo en un sistema de cubetas de lectura (SOTAX, Allschwill, Suiza), montar la cubeta en su aparato y, a continuación, bombear el medio apropiado (típicamente FaSSIF, FeSSIF, SGF) a través del polvo. La temperatura del aparato se fija típicamente a 37 °C. La cantidad de polvo añadida a la cubeta depende de la carga de fármaco del polvo: la cantidad exacta de polvo se puede calcular a partir de los resultados obtenidos del análisis de la carga de fármaco de los polvos. El IPC se puede añadir a la cubeta de lectura y se bombea a través del polvo a un caudal de entre 5 y 25 ml de medio/min. Se recogen muestras de un ml del medio que pasa a través de la cubeta en momentos predeterminados y se analizan posteriormente mediante HPLC (por ejemplo, columna C18 Eclipse, 4,6 mm x 15 cm, 1 ml/min, detección de 254 a 400 nm). Las muestras se toman típicamente después de 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35 y 40 minutos desde el momento en que sale el medio de la cubeta de lectura. El % acumulado de solubilizado de la cantidad de sustancia activa añadida en la cubeta de lectura se puede calcular y representar frente al tiempo (min). La pendiente inicial ("velocidad de disolución inicial", que representa de 0 a 10 minutos) del gráfico se puede estimar y tomar como la velocidad de disolución del material en condiciones de baja concentración a 37 °C en el medio de disolución dado.

Preferiblemente, la velocidad de disolución se mide en los de 0 a 10 minutos iniciales de disolución.

La velocidad de disolución aumentada se mide preferiblemente en una solución como una relación de velocidad de disolución de dichas nanopartículas híbridas y dicho inhibidor de la proteína cinasa en forma cristalina cruda. Preferiblemente, dicha relación es de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 500:1, tal como de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 30:1.

Preferiblemente, la velocidad de disolución se mide en una solución con pH intestinal, tal como FaSSIF o FeSSIF o en una solución con pH gástrico, tal como SGF.

Típicamente, dicha velocidad de disolución se mide mediante un sistema de cubetas de lectura, por ejemplo, en condiciones de baja concentración. La medición de la disolución en condiciones de baja concentración de nanopartículas híbridas se puede medir en un procedimiento que consiste en añadir la cantidad deseada de polvo en un sistema de cubetas de lectura (SOTAX, Allschwill, Suiza), montar la cubeta en su aparato y, a continuación, bombear el medio apropiado (típicamente FaSSIF, FeSSIF, SGF) a través del polvo. La temperatura del aparato se fija típicamente a 37 °C. La cantidad de polvo que se añade a la cubeta depende de la carga de fármaco del polvo: La cantidad exacta de polvo se puede calcular a partir de los resultados obtenidos del análisis de la carga de fármaco de los polvos. El IPC se puede añadir a la cubeta de lectura y se bombea a través del polvo a un caudal de entre 5 y 25 ml de medio/min. Se recogen muestras de un ml del medio que pasa a través de la cubeta en momentos predeterminados y se analizan posteriormente mediante HPLC (por ejemplo, columna C18 Eclipse, 4,6 mm x 15 cm, 1 ml/min, detección de 254 a 400 nm). Las muestras se toman típicamente después de 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35 y 40 minutos desde el momento en que sale el medio de la cubeta de lectura. El % acumulado de solubilizado de la cantidad de sustancia activa añadida en la cubeta de lectura se puede calcular y

representar frente al tiempo (min). La pendiente inicial ("velocidad de disolución inicial", que representa de 0 a 10 minutos) del gráfico se puede estimar y tomar como la velocidad de disolución del material en condiciones de baja concentración a 37 °C en el medio de disolución dado.

- 5 En otra realización de este aspecto, se proporciona un procedimiento para producir nanopartículas híbridas amorfas estables que comprende al menos un inhibidor de la proteína cinasa y al menos un componente polimérico estabilizante y formador de matriz, que produce partículas que proporcionan un aumento en la solubilidad del inhibidor en una solución, dicho aumento medido como el área bajo la curva (ABC) durante de aproximadamente 40 minutos a aproximadamente 90 minutos, en dicha solución en comparación con el ABC del inhibidor en forma cristalina cruda.
- 10 Preferiblemente, dicho aumento es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10 000:1, donde 1 representa el ABC del inhibidor en forma cristalina cruda. Preferiblemente, dicho aumento se mide en una solución con pH gástrico, tal como SGF, o se mide en una solución con pH intestinal, tal como FaSSIF o FeSSIF. Los procedimientos pueden producir partículas que proporcionan un aumento en la solubilidad del inhibidor en una solución hasta la sobresaturación, dicho aumento medido como el área bajo la curva (ABC) durante de aproximadamente 40 minutos a
- 15 aproximadamente 90 minutos, en dicha solución en comparación con el ABC del inhibidor en forma cristalina cruda.

En otra realización de este aspecto, se proporciona un procedimiento para producir nanopartículas híbridas amorfas estables que comprende al menos un inhibidor de la proteína cinasa y al menos un componente polimérico estabilizante y formador de matriz, caracterizado por la provisión de un patrón de difracción de rayos X en polvo

20 amorfo.

En otra realización de este aspecto, se proporciona un procedimiento para producir nanopartículas híbridas amorfas estables que comprende al menos un inhibidor de la proteína cinasa y al menos un componente polimérico estabilizante y formador de matriz, donde la velocidad de disolución de dichas nanopartículas híbridas amorfas

25 estables permanece estable hasta al menos aproximadamente un 90 %, después de 6 meses de almacenamiento o más, a temperatura ambiente.

En otra realización de este aspecto, dicho inhibidor de la proteína cinasa es dasatinib.

- 30 En otra realización de este aspecto, dichas nanopartículas híbridas tienen un tamaño promedio de diámetro de partícula de menos de aproximadamente 1000 nm, tal como menos de aproximadamente 500 nm, preferiblemente, menos de 250 nm.

En otra realización de este aspecto, dicho disolvente es un disolvente orgánico seleccionado de entre DMSO y

35 trifluoroetanol, o una mezcla de estos disolventes, o una mezcla de estos disolventes con otro disolvente orgánico tal como DMSO/acetona, DMSO/tetrahidrofurano o trifluoroetanol/acetato de etilo. En otra realización de este aspecto, dichas partículas comprenden además un solubilizante dentro de las partículas. Dicho solubilizante puede ser copolímero de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, succinato de d- α -tocoferol polietilenglicol 1000 o un aceite de ricino hidrogenado, tal como aceite de ricino hidrogenado PEG-40 o aceite de ricino hidrogenado

40 PEG-35.

En otra realización de este aspecto, el procedimiento comprende además formular las partículas retenidas en la etapa (c) como una composición farmacéutica que contiene las partículas y, opcionalmente, otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

45 En otro aspecto de la invención, se proporcionan nanopartículas híbridas amorfas estables que comprenden al menos un inhibidor de la proteína cinasa y al menos un componente polimérico estabilizante y formador de matriz, obtenible por los procedimientos descritos anteriormente.

- 50 Las nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la presente invención también se pueden disolver y el inhibidor de la proteína cinasa se puede absorber sistémica e independientemente del pH en el ambiente circundante, y típicamente aproximadamente en cantidades iguales, especialmente tanto a pH gástrico, tal como de aproximadamente pH 1,2 a aproximadamente pH 2,1, preferiblemente, de aproximadamente 1,7 como a un pH intestinal tal como de aproximadamente pH 4,5 a aproximadamente pH 8, preferiblemente, a un pH de
- 55 aproximadamente 6. Por absorber sistémicamente, significa que el inhibidor de la proteína cinasa se libera de las nanopartículas híbridas y lo absorbe el torrente sanguíneo sistémico. Por lo tanto, en otra realización de este aspecto, se proporciona un procedimiento, donde dicho inhibidor de la proteína cinasa se absorbe sistémica e independientemente del pH. Típicamente, dicho inhibidor de la proteína cinasa se absorbe sistémicamente con cantidades aproximadamente iguales tanto a pH gástrico como a pH intestinal. Preferiblemente, dicho pH ácido es
- 60 aproximadamente pH 1,4 y, preferiblemente, dicho pH neutro es aproximadamente pH 6,5.

Con cantidades aproximadamente iguales se entiende que la concentración de inhibidor de la proteína cinasa en el torrente sanguíneo, después de la exposición, es aproximadamente similar. Esto se puede ilustrar mediante una relación, donde la concentración de inhibidor de la proteína cinasa en el torrente sanguíneo se mide después de la

65 administración en condiciones de pH gástrico (A) y se compara con la concentración de inhibidor de la proteína cinasa en el torrente sanguíneo medida después de la administración en condiciones de pH intestinal (N). Típicamente, la

relación A:N es de aproximadamente 0,75:1 a aproximadamente 1,5:1 y, preferiblemente, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,25:1. La medición de la concentración de inhibidor de la proteína cinasa en el torrente sanguíneo se puede llevar a cabo como área bajo la curva (ABC) durante 0-24 horas, la concentración máxima (C_{máx}) o como biodisponibilidad.

5

En consecuencia, en otra realización de este aspecto, se proporciona un procedimiento para producir nanopartículas híbridas amorfas estables, que comprende al menos un inhibidor de la proteína cinasa y al menos un componente polimérico estabilizante y formador de matriz, donde la concentración de inhibidor de la proteína cinasa absorbido sistémicamente en condiciones de pH gástrico en comparación con la concentración de inhibidor de la proteína cinasa absorbido sistémicamente en condiciones de pH intestinal se encuentra en una relación de aproximadamente 0,75:1 a aproximadamente 1,5:1, preferiblemente, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1,25:1. Típicamente, dicha condición de pH gástrico representa un pH de aproximadamente 1,4 y dicha condición de pH intestinal representa un pH de aproximadamente 6. Típicamente, la concentración se mide como área bajo la curva (ABC) durante 0-24 horas de exposición de la composición o como la concentración máxima (C_{máx}).

10

Las cantidades de inhibidor de la proteína cinasa absorbido sistémicamente se pueden medir de varias maneras. En el ejemplo 14 de la presente descripción, se proporciona un procedimiento para medir los inhibidores de la proteína cinasa absorbidos sistémicamente a varios pH, es decir, en condiciones tanto ácidas como neutras.

En otra realización de este aspecto, se proporciona un procedimiento para producir nanopartículas híbridas amorfas estables que comprende al menos un inhibidor de la proteína cinasa y al menos un componente polimérico estabilizante y formador de matriz, que produce un aumento en la solubilidad del inhibidor en una solución hasta la sobresaturación, dicho aumento se mide como el área bajo la curva (ABC) durante aproximadamente 90 minutos, en dicha solución en comparación con el ABC del inhibidor en forma cristalina. Dicho aumento puede ser de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1000:1, donde 1 representa el ABC del inhibidor en forma cristalina.

20

Para comprender cómo se disolverán *in vivo* las nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la invención en los diferentes ambientes del estómago, intestino delgado, intestino grueso y colon, es importante elegir una solución apropiada para pruebas de disolución *in vitro*. Es fundamental que las condiciones de prueba *in vitro* imiten el entorno *in vivo* de la forma más parecida posible, por ejemplo, el pH y la osmolaridad. Típicamente, para la absorción intestinal, el pH se encuentra entre 6 y 7. Por lo tanto, la solución puede mantener un pH de aproximadamente pH 6 a aproximadamente pH 7, tal como aproximadamente pH 6,5.

30

Por lo tanto, en las realizaciones de la invención, la solución para la prueba tiene un pH de aproximadamente pH 4,5 a aproximadamente pH 8, tal como aproximadamente pH 6,5 o tal como aproximadamente pH 5. Las soluciones pueden representar fluido intestinal simulado en estado de ayuno (FaSSIF) o fluido intestinal simulado en estado alimentado (FeSSIF).

35

Típicamente, para la absorción gástrica, el pH se encuentra entre 1 y 2. Por lo tanto, la solución puede mantener un pH de aproximadamente pH 1 a aproximadamente pH 2, tal como aproximadamente pH 1,4. Por lo tanto, en las realizaciones de la invención, la solución para la prueba puede representar un fluido gástrico simulado (SGF).

40

La elección del medio dependerá del lugar del tubo intestinal y en qué condiciones (en ayunas o alimentado) se desea que se disuelva y absorba la composición. Las recetas y la preparación de estas soluciones se pueden obtener del fabricante (Biorelevant, Croydon, Reino Unido). También se describen más detalles en Jantratid, E. y Dressman, J. (2009) Dissolut. Technol. 8, 21-25).

45

En otra realización de este aspecto, se proporciona un procedimiento para producir nanopartículas híbridas amorfas estables, que comprende al menos un inhibidor de la proteína cinasa y al menos un componente polimérico estabilizante y formador de matriz y, además, un solubilizante seleccionado de entre copolímero de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, succinato de d- α -tocoferol polietilenglicol 1000, poloxámeros (por ejemplo, Pluronic, Kolliphor) y un aceite de ricino hidrogenado, tal como ricino hidrogenado PEG-40 aceite o aceite de ricino hidrogenado PEG-35. Preferiblemente, dicho solubilizante es copolímero de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol o un aceite de ricino hidrogenado, tal como aceite de ricino hidrogenado PEG-40 o aceite de ricino hidrogenado PEG-35.

50

55

Puede ser además ventajoso usar diferentes agentes de dispersión y/u otros excipientes para lograr diferentes perfiles de disolución. Por ejemplo, el uso de polvo de Nilotinib HCl con HPC EF, HPMC (por ejemplo, Methocel) y poloxámero (por ejemplo, Lutrol® F127) da lugar a nanopartículas híbridas con diferentes perfiles de disolución.

60

La cantidad de IPC en las nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la presente invención puede ser menor o mayor, tal como cuando la cantidad de IPC en las nanopartículas híbridas se encuentra de aproximadamente un 0,01 % en peso a aproximadamente un 99,9 % en peso.

En otra realización de este aspecto, se proporcionan nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la presente invención, donde la cantidad de IPC en las nanopartículas híbridas se encuentra de aproximadamente un

65

10 % en peso a aproximadamente un 70 % en peso.

En otra realización de este aspecto, se proporcionan nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la presente invención, donde la cantidad de IPC en las nanopartículas híbridas se encuentra de aproximadamente un 5 10 % en peso a aproximadamente un 50 % en peso.

En algunas realizaciones, puede ser ventajoso que la cantidad de IPC en las nanopartículas híbridas se encuentre de un 5 % en peso a aproximadamente un 50 % en peso, de un 10 % en peso a aproximadamente un 40 % en peso, de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 30 % en peso, o de aproximadamente un 10 % en peso a 10 aproximadamente un 20 % en peso.

El control de las características de las partículas puede ser conveniente para aplicaciones específicas. El tamaño de las partículas, la aglomeración de las partículas, la porosidad de las partículas y la elección y proporción del agente polimérico estabilizante y formador de matriz se podrían modificar para aumentar o disminuir la relación entre el área 15 superficial y el volumen de las partículas o el comportamiento de las partículas en los fluidos gastrointestinales, lo que lleva a un aumento o disminución de la velocidad de disolución. En función de las características de disolución deseadas, se pueden adaptar dichas características de las partículas. Además, pueden estar presentes partículas con diferentes características en la misma composición farmacéutica para proporcionar una dosis inicial y una dosis prolongada o retardada de principio activo. De forma adicional, puede ser ventajoso proporcionar diferentes IPC y/u 20 otro(s) principio(s) activo(s) en diferentes partículas primarias con diferentes características adaptadas para proporcionar velocidades de disolución deseadas para cada principio(s) activo(s).

Otras realizaciones de la invención proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden las nanopartículas híbridas obtenibles mediante los procedimientos de la invención. Dicha composición puede comprender además un 25 solubilizante farmacéuticamente aceptable. Dicho solubilizante puede estar presente separado con respecto a las nanopartículas híbridas en la composición o entremezclarse aleatoriamente con las nanopartículas híbridas en la composición farmacéutica. La composición farmacéutica también puede estar en una forma galénica que consiste en varias capas, por ejemplo, comprimidos laminados o multicapa, de modo que las nanopartículas híbridas se separen del solubilizante. El solubilizante se puede seleccionar de entre copolímero de polivinil caprolactama-acetato de 30 polivinilo-polietilenglicol, succinato de d- α -tocopherol polietilenglicol 1000 y un aceite de ricino hidrogenado, tal como aceite de ricino hidrogenado PEG-40 o aceite de ricino hidrogenado PEG-35. Dicho solubilizante también puede ser un poloxámero.

En otra realización de este aspecto, se proporcionan nanopartículas híbridas amorfas estables que comprenden al 35 menos un inhibidor de la proteína cinasa y al menos un componente polimérico estabilizante y formador de matriz, obtenibles por los procedimientos de la presente invención.

En otra realización de este aspecto, se proporciona un procedimiento de la presente invención, que comprende además formular las partículas retenidas en la etapa (c) como una composición farmacéutica que contiene las 40 partículas y, opcionalmente, otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

Se apreciará que la cantidad de un inhibidor de la proteína cinasa en las nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la presente invención requeridas para su uso en el tratamiento variará no solo con el inhibidor particular seleccionado, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección para la que se requiere 45 el tratamiento y la edad, peso y estado del paciente y, en última instancia, a criterio del médico responsable. En general, sin embargo, una dosis adecuada se puede encontrar en el intervalo de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente, en el intervalo de 0,05 a 10 mg/kg/día.

La dosis deseada se presenta convenientemente en una dosis única o como dosis dividida administrada a intervalos 50 apropiados, por ejemplo, de dos, tres, cuatro o más dosis al día. En función de la necesidad de tratamiento y/o prevención, la dosis deseada también puede ser, por ejemplo, una vez cada dos días, una vez cada tres días o, incluso, una vez a la semana.

La composición se puede administrar convenientemente en forma galénica unitaria, por ejemplo, que contiene de 0,5 55 a 1500 mg, convenientemente, de 1 a 1000 mg, más convenientemente, de 5 a 700 mg de principio activo por forma galénica unitaria. Normalmente, las composiciones de la invención se administrarán por vía oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea u otras vías inyectables, vía bucal, rectal, vaginal, transdérmica y/o nasal y/o vía inhalación, en una forma galénica farmacéuticamente aceptable. En función del trastorno y del paciente que se va a tratar y de la vía de administración, las composiciones se pueden administrar en dosis variables.

60 Las composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, aquellas adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluidas bucal y sublingual), transdérmica, vaginal o parenteral (incluidas intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación. Según corresponda, las composiciones se pueden presentar convenientemente en unidades de dosificación discretas y se pueden preparar 65 mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral se presentan convenientemente como unidades discretas tales

como cápsulas, obleas o comprimidos, cada uno contiene una cantidad predeterminada del principio activo.

Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, material de relleno, lubricantes, desintegrantes o agentes humectantes. Los comprimidos se pueden
5 recubrir según los procedimientos bien conocidos en la técnica.

Las composiciones se pueden formular para administración parenteral (por ejemplo, por inyección, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua) y se pueden presentar en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en envases multidosis con un conservante añadido. Las composiciones
10 pueden adoptar formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión.

Las composiciones descritas anteriormente se pueden adaptar para proporcionar una liberación mantenida del inhibidor activo.

15

Ejemplos

A continuación, sigue una serie de ejemplos no limitativos de nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la presente invención. En las tablas, se aplican las siguientes abreviaturas de "composiciones":

20

"I" representa el inhibidor de la proteína cinasa (IPC);

"P" representa el componente polimérico estabilizante y formador de matriz;

"S" representa el solubilizante;

"I+P" representa una mezcla física del inhibidor con el componente polimérico estabilizante y formador de matriz, es decir, sin procesamiento adicional;

25 "I+S" representa una mezcla física del inhibidor con el solubilizante;

"I+P+S" representa una mezcla física del inhibidor, el componente polimérico estabilizante y formador de matriz y el solubilizante;

"I/P" representa nanopartículas híbridas con el inhibidor y el componente polimérico estabilizante y formador de matriz;

30 "I/P+S" representa nanopartículas híbridas con el inhibidor y el componente polimérico estabilizante y formador de matriz y un solubilizante separado añadido;

"I/P/S" representa nanopartículas híbridas con el inhibidor y el componente polimérico estabilizante y formador de matriz y el solubilizante.

35 "Exp" representa el número de experimento.

Las nanopartículas híbridas se produjeron con IPC ejemplares, componentes poliméricos estabilizantes y formadores de matriz ("Polímeros"), solubilizantes, concentraciones de solución, relaciones, disolventes, antidisolventes, temperaturas y presiones como se expone a continuación y en la tabla A.

40

Se bombeó una solución de IPC/polímero al 3-6 % p/v en disolvente, con una relación IPC/polímero de aproximadamente un 20-70 % p/p, a través de una boquilla RightSize de XSpray a un caudal de 1 ml/min usando una bomba de cromatografía de líquidos de alta resolución, junto con una corriente de CO₂ (supercrítica o subcrítica) de 100 g/min. La presión en la cámara de precipitación se fijó a aproximadamente 100-175 bar y la temperatura se fijó a
45 de aproximadamente 10 a 50 °C. Ambas corrientes estaban en contacto dentro de la boquilla y las nanopartículas híbridas se formaron y, posteriormente, se recogieron en la partícula en la cámara de recogida. El CO₂sc y el disolvente pasaron a través del sistema de filtrado de la cámara de recogida y se drenaron a través de la salida del regulador de contrapresión que mantiene la presión dentro de las cámaras de precipitación y de recogida. Después de bombear la solución de IPC/polímero y de limpiar los tubos con el mismo disolvente usado para preparar la solución IPC/polímero,
50 los disolventes residuales que quedaron dentro de tanto la cámara precipitación como la de recogida se eliminaron mediante lavado de estas cámaras con CO₂ puro. Después del proceso de lavado, el CO₂ se drenó lentamente fuera de la cámara de recogida. Una vez que se eliminó por completo el CO₂, se recogieron las partículas del sistema de filtrado para su análisis.

55 Para partículas de tipo I/P/S, se añade una cantidad definida de solubilizante y se disuelve en la solución IPC/polímero antes de bombear la solución a través de la boquilla para precipitación según los procedimientos descritos anteriormente.

Para partículas de tipo I/P+S, se añade una cantidad definida de solubilizante a las nanopartículas híbridas en un
60 frasco de vidrio. El frasco de vidrio se gira lentamente para mezclar el solubilizante con las nanopartículas híbridas.

Tabla A Nanopartículas híbridas amorfas estables con IPC ejemplares, componentes poliméricos estabilizantes y formadores de matriz, disolventes, antisolventes y condiciones

IPC/polímero	Exp. n.º	Solución conc. % (p/v)	Relación IPC/polímero % (p/p)	Disolvente y antisolvente	Temperatura y presión
Axitinib/Kollidon VA64	160, 162 y 581	5 %	25 %	DMSO y CO ₂	25 °C y 125 bares
Crizotinib/PVP 30K	153, 155, 156 y 571	5 %	25 %	DMSO y CO ₂	25 °C y 125 bares
Dasatinib/Kollidon VA64	140, 141 y 551	4 %	35 %	DMSO/acetona (1:2) y CO ₂	15 °C y 125 bares
Erlotinib HCl/HPMC AS	511	3,6 %	35 %	TFE y CO ₂	25 °C y 150 bares
Gefitinib/HPMCP HP55	135, 137 y 541	4 %	35 %	DMSO/acetona (1:2) y CO ₂	40 °C y 150 bares
Base de lapatinib/HPC If	531	5 %	66 %	DMSO/acetona (1:2) y CO ₂	40 °C y 150 bares
Base de nilotinib/HPMCP HP55	501	5 %	40 %	TFE y CO ₂	15 °C y 125 bares
Pazopanib HCl/PVP 90K	521	3,6 %	35 %	TFE y CO ₂	25 °C y 150 bares
Sorafenib tosilato/HPMCP HP55	561	4 %	35 %	DMSO/acetona (1:2) y CO ₂	40 °C y 150 bares
Vemurafenib/CAP	168, 170 y 592	5 %	25 %	DMSO y CO ₂	25 °C y 125 bares

Descripción general del ensayo de medición de la disolución

El procedimiento consiste en añadir la cantidad deseada de polvo de nanopartículas híbridas en un frasco de vidrio y, a continuación, verter en él el medio apropiado (típicamente FaSSIF, FeSSIF o SGF). El medio se preparó de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La cantidad de polvo añadida depende de la "concentración total de IPC" deseada. Para algunos experimentos en los que se sometieron a prueba y compararon polvos con altas cargas del fármaco, no se tuvo en cuenta la cantidad real de IPC en las nanopartículas híbridas. Para otros experimentos, primero, se estimó la carga de fármaco mediante HPLC y se calculó la cantidad de polvo para obtener la concentración de fármaco.

Típicamente, el polvo se añadió en un frasco de vidrio de 8 ml y se añadieron 7 ml de solución (normalmente FaSSIF, FeSSIF o SGF). El frasco de vidrio se colocó en un agitador (aproximadamente 1 rotación por minuto) para su disolución. Se tomaron muestras de 500 µl después de diferentes momentos y, posteriormente, se centrifugaron a aproximadamente 15 000 g durante 3 minutos. El sobrenadante resultante se analizó a continuación mediante HPLC (columna C₁₈ Eclipse, 4,6 mm x 15 cm, 1 ml/min, detección a 254-400 nm). En general, las muestras se tomaron después de 5, 30 y 90 minutos y, por último, 150 minutos.

Comparativa

20 Ejemplo 1. Nanopartículas híbridas amorfas estables con nilotinib: solubilidad a pH 6,5 y pH 5

Se llevó a cabo un número de experimentos, donde base de nilotinib o nilotinib HCl representaba el inhibidor de la proteína cinasa. Los experimentos se llevaron a cabo midiendo la concentración de IPC solubilizado (mg/l) después de 5, 30 y 90 minutos de disolución en una solución a aproximadamente pH 6,5, a saber, FaSSIF (fluido intestinal simulado en estado de ayuno). Además, se llevaron a cabo experimentos en una solución alternativa a aproximadamente pH 5, a saber, FeSSIF (fluido intestinal simulado en estado alimentado). Se tomaron muestras de la solución a varios intervalos de tiempo y se midió la cantidad de inhibidor de la proteína cinasa mediante el ensayo de medición de la disolución descrito anteriormente.

Los resultados representativos en la solución FaSSIF se proporcionan a continuación en la tabla 1 y 2, donde la Tabla 1 proporciona datos de la concentración de nilotinib HCl (mg/l) después de 5, 30 y 90 minutos de disolución, mientras que la tabla 2 proporciona datos del % de nilotinib HCl solubilizado después de 30 minutos de disolución, el área bajo la curva (ABC: mg/min/l) durante 90 minutos de disolución y el aumento del ABC de las nanopartículas híbridas, en

comparación con nilotinib HCl en forma cristalina cruda añadido a la solución (experimentos 1-40). En las tablas 3 y 4, se proporcionan datos de disolución en la solución FeSSIF, presentados de manera similar a la tabla 1 y 2 (experimentos 41-55). La tabla 5 proporciona datos de un experimento comparativo con nanopartículas híbridas similares, llevado a cabo en FaSSIF y FeSSIF, respectivamente (experimentos 56-57). La tabla 6 presenta datos 5 comparativos adicionales para experimentos llevados a cabo en FaSSIF y FeSSIF, respectivamente, con nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la invención.

Tabla 1. Nilotinib: concentración de nilotinib HCl (mg/l) después de 5, 30 y 90 minutos de disolución en solución FaSSIF (pH 6,5)

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga fármaco (%)	de de	polimérico matriz Componente (P)	estab. Componente	Solubilizante (S)	Conc (mg/l) 5 min	Conc (mg/l) 30 min	Conc (mg/l) 90 min
1	I	Nilotinib HCl (crudo) 100 mg	100	-	-	-	-	0,1	0,2	0,1
2	I	Nilotinib HCl (crudo) 500 mg	100	-	-	-	-	0,2	0,2	0,2
3	I	Nilotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	-	-	-	-	0,2	0,3	0,2
4	I	Base de nilotinib (cruda) 500 mg	100	-	-	-	-	0,6	0,5	0,2
5	I+P	Nilotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	-	HPMCP HP55 2000 mg	-	-	0,2	0,5	0,5
6	I+P	Nilotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	-	PVAP 2000 mg	-	-	1,3	0,2	0,4
7	I+P	Nilotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	-	Eudragit L100 2000 mg	-	-	0,2	0,4	0,2
8	I+P	Nilotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	-	Methocel E15 2000 mg	-	-	0,1	0,1	0,1
9	I+S	Nilotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	-	-	Soluplus 357,5 mg	-	0,4	0,3	0,4
10	I+S	Nilotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	-	-	Soluplus 715 mg	-	0,4	0,5	0,5
11	I+S	Nilotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	-	-	Soluplus 1072 mg	-	0,4	0,5	0,6
12	I+P+S	Nilotinib HCl (crudo) 500 mg	100	-	HPMCP HP55 750 mg	Soluplus 715 mg	-	0,4	0,6	1,0
13	I+P+S	Nilotinib HCl (crudo) 500 mg	100	-	PVAP 750 mg	Soluplus 715 mg	-	0,2	0,2	0,3
14	I+P+S	Nilotinib HCl (crudo) 500 mg	100	-	HPMCP HP55 750 mg	TPGS 1000 mg	-	0,5	0,9	1,1
15	I+P+S	Nilotinib HCl (crudo) 500 mg	100	-	PVAP 750 mg	TPGS 1000 mg	-	0,2	0,4	0,5

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga fármaco (%)	de de	polimérico matriz Componente (P)	estab.	Solubilizante (S)	Conc (mg/l) 5 min	Conc (mg/l) 30 min	Conc (mg/l) 90 min
16	I+P+S	Base de nilotinib (cruda) 500 mg	100		HPMCP HP55 750 mg		Soluplus 715 mg	0,2	0,5	0,4
17	I/P	Nilotinib HCl 100 mg	50		HPMCP HP55 100 mg		-	9,5	5,6	4,5
18	I/P	Nilotinib HCl 100 mg	40		HPMCP HP55 150 mg		-	10,4	5,0	3,7
19	I/P	Nilotinib HCl 100 mg	50		PVAP 100 mg		-	7,3	5,0	4,1
20	I/P	Nilotinib HCl 100 mg	40		PVAP 150 mg		-	8,7	5,0	3,4
21	I/P	Nilotinib HCl 100 mg	50		Methocel E15 100 mg		-	1,4	1,5	1,8
22	I/P	Nilotinib HCl 100 mg	50		Eudragit L100 100 mg		-	5,1	5,9	4,9
23	I/P	Base de nilotinib 100 mg	40		HPMCP HP55 150 mg		-	9,7	4,7	3,8
24	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	50		HPMCP HP55 500 mg		Soluplus 715 mg	53,4	46,1	35,6
25	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	50		HPMCP HP55 500 mg		Soluplus 1430 mg	85,9	87,9	80,8
26	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	50		HPMCP HP55 500 mg		Soluplus 2145 mg	117,0	127,1	116,9
27	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	50		HPMCP HP55 500 mg		TPGS 1000 mg	49,6	30,1	22,3
28	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	50		HPMCP HP55 500 mg		TPGS 2000 mg	98,4	57,4	42,6
29	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	40		HPMCP HP55 750 mg		Soluplus 357,5 mg	93,5	45,2	14,1
30	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	40		HPMCP HP55 750 mg		Soluplus 715 mg	145,0	134,3	36,8
31	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	40		HPMCP HP55 750 mg		TPGS 1000 mg	93,8	31,0	22,4
32	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	40		PVAP 750 mg		Soluplus 715 mg	82,9	137,9	42,9
33	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	40		PVAP 750 mg		TPGS 1000 mg	77,8	32,3	22,8
34	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	50		Methocel E15 500 mg		Soluplus 715 mg	3,3	4,0	5,8
35	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	50		Methocel E15 500 mg		TPGS 1000 mg	4,8	5,4	6,7
36	I/P+S	Base de nilotinib 500 mg	40		HPMCP HP55 750 mg		Soluplus 715 mg	178,1	120,4	33,7
37	I/P/S	Nilotinib HCl 500 mg	25,4		HPMCP HP55 750 mg		Soluplus 715 mg	25,9	15,8	16,3

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga fármaco (%)	de de	polimérico matriz Componente (P)	estab.	Solubilizante (S)	Conc (mg/l) 5 min	Conc (mg/l) 30 min	Conc (mg/l) 90 min
38	I/P/S	Nilotinib HCl 500 mg	25,4		PVAP 750 mg		Soluplus 715 mg	9,5	13,2	10,1
39	I/P/S	Nilotinib HCl 500 mg	22,2		HPMCP HP55 750 mg		TPGS 1000 mg	16,2	13,7	3,9
40	I/P/S	Nilotinib HCl 500 mg	22,2		PVAP 750 mg		TPGS 1000 mg	13,3	12,1	9,7

Tabla 2. Porcentaje de nilotinib HCl solubilizado después de 30 minutos de disolución, el área bajo la curva (ABC: mg/min/l) durante 90 minutos de disolución y el aumento del ABC de nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, en comparación con nilotinib en forma cristalina cruda añadido a la solución FaSSiF (pH 6,5)

5

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga fármaco (%)	de de	polimérico matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	% solubilizado 30 min.	ABC/90 min Mg/min/l	Aumento del ABC
1	I	Nilotinib HCl (crudo) 100 mg	100		-	-	0,20	13,0	-
2	I	Nilotinib HCl (crudo) 500 mg	100		-	-	0,04	23,5	-
3	I	Nilotinib HCl (crudo) 1000 mg	100		-	-	0,03	21,8	-
4	I	Base de nilotinib (cruda) 500 mg	100		-	-	0,50	36,5	-
5	I+P	Nilotinib HCl (crudo) 1000 mg	100		HPMCP HP55 2000 mg	-	0,05	39,3	2,0
6	I+P	Nilotinib HCl (crudo) 1000 mg	100		PVAP 2000 mg	-	0,02	40,0	2,1
7	I+P	Nilotinib HCl (crudo) 1000 mg	100		Eudragit L100 2000 mg	-	0,04	26,0	1,3
8	I+P	Nilotinib HCl (crudo) 1000 mg	100		Methocel E15 2000 mg	-	0,01	8,8	0,5
9	I+S	Nilotinib HCl (crudo) 1000 mg	100		-	Soluplus 357,5 mg	0,03	30,8	1,6
10	I+S	Nilotinib HCl (crudo) 1000 mg	100		-	Soluplus 715 mg	0,05	42,3	2,2
11	I+S	Nilotinib HCl (crudo) 1000 mg	100		-	Soluplus 1072 mg	0,05	45,3	2,3
12	I+P+S	Nilotinib HCl (crudo) 500 mg	100		HPMCP HP55 750 mg	Soluplus 715 mg	0,12	61,5	3,2
13	I+P+S	Nilotinib HCl	100		PVAP 750 mg	Soluplus 715	0,04	20,5	1,1

ES 2 854 751 T3

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	% solubilizado 30 min.	ABC/90 min Mg/min/l	Aumento del ABC
		(crudo) 500 mg			mg			
14	I+P+S	Nilotinib HCl (crudo) 500 mg	100	HPMCP 750 mg HP55	TPGS 1000 mg	0,18	78,8	4,1
15	I+P+S	Nilotinib HCl (crudo) 500 mg	100	PVAP 750 mg	TPGS 1000 mg	0,08	35,0	1,8
16	I+P+S	Base de nilotinib (cruda) 500 mg	100	HPMCP 750 mg HP55	Soluplus 715 mg	0,10	36,3	1,9
17	I/P	Nilotinib HCl 100 mg	50	HPMCP 100 mg HP55	-	5,6	515,5	26,6
18	I/P	Nilotinib HCl 100 mg	40	HPMCP 150 mg HP55	-	5,0	479,5	24,7
19	I/P	Nilotinib HCl 100 mg	50	PVAP 100 mg	-	5,0	445,0	22,9
20	I/P	Nilotinib HCl 100 mg	40	PVAP 150 mg	-	5,0	445,0	22,9
21	I/P	Nilotinib HCl 100 mg	50	Methocel E15 100 mg	-	1,5	138,8	7,2
22	I/P	Nilotinib HCl 100 mg	50	Eudragit L100 100 mg	-	5,9	474,3	24,2
23	I/P	Base de nilotinib 100 mg	40	HPMCP 150 mg HP55	-	4,7	459,3	23,7
24	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	50	HPMCP 500 mg HP55	Soluplus 715 mg	9,2	3828,3	197,3
25	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	50	HPMCP 500 mg HP55	Soluplus 1430 mg	17,6	7448,3	383,9
26	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	50	HPMCP 500 mg HP55	Soluplus 2145 mg	25,4	10663,8	549,7
27	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	50	HPMCP 500 mg HP55	TPGS 1000 mg	6,0	2692,3	138,8
28	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	50	HPMCP 500 mg HP55	TPGS 2000 mg	11,5	5193,5	267,7
29	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	40	HPMCP 750 mg HP55	Soluplus 357,5 mg	9,0	3746,5	193,1
30	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	40	HPMCP 750 mg HP55	Soluplus 715 mg	26,9	8974,8	462,6
31	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	40	HPMCP 750 mg HP55	TPGS 1000 mg	6,2	3396,5	175,1
32	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	40	PVAP 750 mg	Soluplus 715 mg	27,6	8391,3	432,5
33	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	40	PVAP 750 mg	TPGS 1000 mg	6,5	3223,8	166,2
34	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	50	Methocel E15 500 mg	Soluplus 715 mg	0,8	393,5	20,3

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	% solubilizado 30 min.	ABC/90 min Mg/min/l	Aumento del ABC
35	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	50	Methocel E15 500 mg	TPGS 1000 mg	1,1	505,5	25,9
36	I/P+S	Base de nilotinib 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	Soluplus 715 mg	24,1	8799,5	453,6
37	I/P/S	Nilotinib HCl 500 mg	25,4	HPMCP HP55 750 mg	Soluplus 715 mg	3,2	1549,0	79,8
38	I/P/S	Nilotinib HCl 500 mg	25,4	PVAP 750 mg	Soluplus 715 mg	2,6	1006,5	51,9
39	I/P/S	Nilotinib HCl 500 mg	22,2	HPMCP HP55 750 mg	TPGS 1000 mg	2,7	942,3	48,6
40	I/P/S	Nilotinib HCl 500 mg	22,2	PVAP 750 mg	TPGS 1000 mg	2,4	1004,8	51,8

Tabla 3. Nilotinib: concentración de nilotinib HCl (mg/l) después de 5, 30 y 90 minutos de disolución en solución FeSSIF (pH 5)

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	Conc (mg/l) 5 min	Conc (mg/l) 30 min	Conc (mg/l) 90 min
41	I	Nilotinib (crudo) 500 mg	100	-	-	0,6	0,9	0,9
42	I+P+S	Nilotinib (crudo) 500 mg	100	HPMCP HP55 750 mg	Soluplus 715 mg	0,4	0,6	1,0
43	I+P+S	Nilotinib (crudo) 500 mg	100	HPMCP HP55 750 mg	Soluplus 1000 mg	0,2	0,2	0,3
44	I+P+S	Nilotinib (crudo) 500 mg	100	PVAP 750 mg	Soluplus 715 mg	0,5	0,9	1,1
45	I+P+S	Nilotinib (crudo) 500 mg	100	PVAP 750 mg	TPGS 1000 mg	0,2	0,4	0,5
46	I/P	Nilotinib 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	-	16,2	45,6	63,3
47	I/P	Nilotinib 500 mg	40	PVAP 150 mg	-	3	7,7	11,2
48	I/P+S	Nilotinib 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	Soluplus 715 mg	47,7	85,5	109,4
49	I/P+S	Nilotinib 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	TPGS 1000 mg	74,8	112,4	125,5
50	I/P+S	Nilotinib 500 mg	40	PVAP 750 mg	Soluplus 715 mg	12,9	21,3	27,3
51	I/P+S	Nilotinib 500 mg	40	PVAP 750 mg	TPGS 1000 mg	20,5	29,8	31,8
52	I/P/S	Nilotinib 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	Soluplus 715 mg	42,3	81,5	108,1
53	I/P/S	Nilotinib 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	TPGS 1000 mg	86,3	116,3	128,8

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga fármaco (%)	de de polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	Conc (mg/l) 5 min	Conc (mg/l) 30 min	Conc (mg/l) 90 min
54	I/P/S	Nilotinib HCl 500 mg	40	PVAP 750 mg	Soluplus 715 mg	6,3	18,8	28,2
55	I/P/S	Nilotinib HCl 500 mg	40	PVAP 750 mg	TPGS 1000 mg	20,5	29,8	31,8

Tabla 4. Porcentaje de nilotinib HCl solubilizado después de 30 minutos de disolución, el área bajo la curva (ABC: mg/min/l) durante 90 minutos de disolución y el aumento del ABC de nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, en comparación con nilotinib crudo en forma cristalina curda añadido a la solución FeSSIF (pH 5)

5

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga fármaco (%)	de de polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	% solubilizado 30 min.	ABC/90 min Mg/min/l	Aumento del ABC
41	I	Nilotinib HCl (crudo) 500 mg	100	-	-	0,18	74,3	-
42	I+P+S	Nilotinib HCl (crudo) 500 mg	100	HPMCP 750 mg HP55	Soluplus 715 mg	0,12	61,5	0,8
43	I+P+S	Nilotinib HCl (crudo) 500 mg	100	HPMCP 750 mg HP55	Soluplus 1000 mg	0,04	20,5	0,3
44	I+P+S	Nilotinib HCl (crudo) 500 mg	100	PVAP 750 mg	Soluplus 715 mg	0,18	78,8	1,1
45	I+P+S	Nilotinib HCl (crudo) 500 mg	100	PVAP 750 mg	TPGS 1000 mg	0,08	35,0	0,5
46	I/P	Nilotinib HCl 500 mg	40	HPMCP 750 mg HP55	-	9,1	4080,0	54,9
47	I/P	Nilotinib HCl 500 mg	40	PVAP 150 mg	-	7,7	708,3	9,5
48	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	40	HPMCP 750 mg HP55	Soluplus 715 mg	17,1	7631,3	102,8
49	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	40	HPMCP 750 mg HP55	TPGS 1000 mg	22,5	9664,0	130,2
50	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	40	PVAP 750 mg	Soluplus 715 mg	4,3	1917,8	25,8
51	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	40	PVAP 750 mg	TPGS 1000 mg	6,0	2528,0	34,0
52	I/P/S	Nilotinib HCl 500 mg	40	HPMCP 750 mg HP55	Soluplus 715 mg	16,3	7341,3	98,9
53	I/P/S	Nilotinib HCl 500 mg	40	HPMCP 750 mg HP55	TPGS 1000 mg	23,3	10101,3	136,0
54	I/P/S	Nilotinib HCl 500 mg	40	PVAP 750 mg	Soluplus 715 mg	3,8	1739,5	23,4
55	I/P/S	Nilotinib HCl 500 mg	40	PVAP 750 mg	TPGS 1000 mg	6,0	2528,0	34,0

Tabla 5. Nilotinib: concentración de nilotinib HCl (mg/l) después de 5, 30, 90 y 150 minutos de disolución en solución FaSSIF y FeSSIF, respectivamente

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	de matriz	polimérico	estab.	Solubilizante (S)	Conc (mg/l) 5 min	Conc (mg/l) 30 min	Conc (mg/l) 90 min	Conc (mg/l) 150 min
56 FaSSIFF	I/P+S	Nilotinib HCl 75 mg	40	HPMCP 112,5 mg	HP55		Soluplus 715 mg	51,2	66	62,3	53,2
57 FeSSIFF	I/P+S	Nilotinib HCl 75 mg	40	HPMCP 112,5 mg	HP55		Soluplus 715 mg	24,8	43,1	50,7	53

Tabla 6. Nilotinib: concentración de nilotinib HCl (mg/l) después de 5 , 30, 90 y 150 minutos de disolución en solución FaSSIF y FeSSIF, respectivamente, representada como datos comparativos

Exp. Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	Comparativo (%) 5 min	Comparativo (%) 30 min	Comparativo (%) 90 min	Comparativo (%) 150 min
2 y 41	Nilotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	-	-	300	450	225	-
12 y 42	Nilotinib HCl (crudo) 500 mg	100	HPMCP HP55 750 mg	Soluplus 715 mg	100	200	250	-
18 y 46	Nilotinib HCl 100/500 mg	40	HPMCP HP55 150/750 mg	-	156	912	1711	-
30 y 48	Nilotinib HCl 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	Soluplus 715 mg	33	64	301	-
56 y 57	Nilotinib HCl (crudo) 75 mg	40	HPMCP HP55 112,5 mg	Soluplus 715 mg	48	65	81	100
37 y 52	Nilotinib HCl 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	Soluplus 715 mg	163	516	663	-

Conclusiones Ejemplo 1

Los experimentos 17-23 muestran que se obtiene un aumento en la solubilidad con las nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención con nilotinib HCl y un componente polimérico estabilizante y formador de matriz. Se logran mejoras particulares con los componentes poliméricos estabilizantes y formadores de matriz ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP HP55) y ftalato de acetato de polivinilo (PVAP). Estas mejoras no se obtienen cuando se mezcla físicamente nilotinib HCl con un componente polimérico estabilizante y formador de matriz. Los experimentos 24-36 muestran claramente que se obtiene un aumento en la solubilidad con las nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la invención con nilotinib HCl y un componente polimérico estabilizante y formador de matriz, donde se añade un solubilizante separado. Se logran mejoras particulares mediante la adición de un solubilizante separado tal como copolímero de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (Soluplus) o succinato de d- α -tocopherol polietilenglicol 1000 (TPGS). Estas mejoras no se obtuvieron cuando se mezcló físicamente nilotinib HCl un solubilizante y/o un componente polimérico estabilizante y formador de matriz (I+S o I+P+S). No se obtuvieron mejoras particulares con nanopartículas híbridas con nilotinib HCl, un componente polimérico estabilizante y formador de matriz y un solubilizante (I/P/S).

Los resultados llevados a cabo en FaSSIF y FeSSIF, respectivamente, indican que las nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención proporcionan un aumento similar en la solubilidad. Un problema con la formulación de IPC es el efecto de los alimentos. Varios de los IPC están indicados para su administración en estado de ayuno a pesar de que los alimentos en la mayoría de los casos aumentan su biodisponibilidad. La baja biodisponibilidad podría explicar en parte los problemas digestivos asociados con los IPC. La velocidad de disolución similar en FaSSIF y FeSSIF indica que las nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la invención (por ejemplo, experimentos 56/57) pueden reducir el efecto de los alimentos y los problemas digestivos del paciente por su mejora en la solubilidad que permite reducir la dosis. Por tanto, las nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la invención se pueden administrar junto con la ingesta de alimentos.

Comparativa

Ejemplo 2. Nanopartículas híbridas amorfas estables con erlotinib HCl: solubilidad a pH 6,5 y pH 5

Se llevó a cabo un número de experimentos, donde erlotinib HCl representaba el IPC. Los experimentos se llevaron a cabo midiendo la concentración de IPC (mg/l) después de 5, 30 y 90 minutos de disolución en una solución a aproximadamente pH 6,5, a saber, FaSSIF (fluido intestinal simulado en estado de ayuno). Además, se llevaron a cabo experimentos en una solución alternativa a aproximadamente pH 5, a saber, FeSSIF (fluido intestinal simulado en estado alimentado). Se tomaron muestras de la solución a varios intervalos de tiempo y se midió la cantidad de IPC mediante el ensayo de medición de la disolución descrito anteriormente.

Los resultados representativos en la solución FaSSIF se proporcionan a continuación en la tabla 7 y 8, donde la Tabla 7 proporciona datos de concentración de erlotinib HCl (mg/l) después de 5, 30 y 90 minutos de disolución, mientras que la tabla 8 proporciona datos del % de erlotinib HCl solubilizado después de 30 minutos de disolución, el área bajo la curva (ABC: mg/min/l) durante 90 minutos de disolución y el aumento del ABC de las nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la invención, en comparación con erlotinib HCl en forma cristalina cruda añadido a la solución (experimentos 58-68). En las tablas 9 y 10, se proporcionan datos de disolución en la solución FeSSIF, presentados de manera similar a la tabla 7 y 8 (experimentos 69-73). En la tabla 11, se presentan los datos de un experimento comparativo con nanopartículas híbridas similares producidas por los procedimientos de la invención, llevado a cabo en FaSSIF y FeSSIF, respectivamente (experimentos 74-83). La tabla 12 presenta datos comparativos adicionales para experimentos llevados a cabo en FaSSIF y FeSSIF, respectivamente, con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención.

Tabla 7. Erlotinib: concentración de erlotinib HCl (mg/l) después de 5, 30 y 90 minutos de disolución en solución FaSSIF (pH 6,5)

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	Conc (mg/l) 5 min	Conc (mg/l) 30 min	Conc (mg/l) 90 min
58	I	Erlotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	-	-	28,9	6,25	4,6
59	I+P	Erlotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	HPMC-AS 2000 mg	-	23	53,2	84
60	I+S	Erlotinib HCl (crudo)	100	-	Soluplus 715 mg	92,8	156,6	176

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	Conc (mg/l) 5 min	Conc (mg/l) 30 min	Conc (mg/l) 90 min
		1000 mg						
61	I+S	Erlotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	-	TPGS 1000 mg	51,4	14,7	11,6
62	I+P+S	Erlotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	HPMC-AS 1850 mg	Soluplus 715 mg	96,7	256,6	361,8
63	I+P+S	Erlotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	HPMC-AS 1850 mg	TPGS 1000 mg	81,3	188,1	256,6
64	I/P	Erlotinib HCl 1000 mg	35	HPMC-AS 1850 mg	-	83,4	79,6	44,8
65	I/P+S	Erlotinib HCl 1000 mg	35	HPMC-AS 1850 mg	Soluplus 715 mg	187,3	269,7	284
66	I/P+S	Erlotinib HCl 1000 mg	35	HPMC-AS 1850 mg	TPGS 1000 mg	155,2	210,6	225,3
67	I/P/S	Erlotinib HCl 1000 mg	28	HPMC-AS 1850 mg	Soluplus 715 mg	90,1	95	96,4
68	I/P/S	Erlotinib HCl 1000 mg	26	HPMC-AS 1850 mg	TPGS 1000 mg	93,7	85,4	52,8

Tabla 8. Porcentaje de erlotinib HCl solubilizado después de 30 minutos de disolución, el área bajo la curva (ABC: mg/min/l) durante 90 minutos de disolución y el aumento del ABC de nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, en comparación con erlotinib en forma cristalina cruda añadido a la solución FaSSIF (pH 6,5)

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	% solubilizado 30 min.	ABC/90 min Mg/min/l	Aumento del ABC
58	I	Erlotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	-	-	0,6	837	-
59	I+P	Erlotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	HPMC-AS 2000 mg	-	5,3	5126	6,1
60	I+S	Erlotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	-	Soluplus 715 mg	15,7	13328	15,9
61	I+S	Erlotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	-	TPGS 1000 mg	1,5	1744	2,1
62	I+P+S	Erlotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	HPMC-AS 1850 mg	Soluplus 715 mg	25,7	23210	27,7
63	I+P+S	Erlotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	HPMC-AS 1850 mg	TPGS 1000 mg	18,8	16912	20,2
64	I/P	Erlotinib HCl 1000 mg	35	HPMC-AS 1850 mg	-	8,0	5978	7,1
65	I/P+S	Erlotinib HCl 1000 mg	35	HPMC-AS 1850 mg	Soluplus 715 mg	27,0	22792	27,2
66	I/P+S	Erlotinib HCl 1000 mg	35	HPMC-AS 1850 mg	TPGS 1000 mg	21,1	18038	21,5

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	% solubilizado 30 min.	ABC/90 min Mg/min/l	Aumento del ABC
		1000 mg		mg	mg			
67	I/P/S	Erlotinib HCl 1000 mg	28	HPMC-AS 1850 mg	Soluplus 715 mg	9,5	8281	9,9
68	I/P/S	Erlotinib HCl 1000 mg	26	HPMC-AS 1850 mg	TPGS 1000 mg	8,5	6619	7,9

Tabla 9. Erlotinib: concentración de erlotinib HCl (mg/l) después de 5, 30 y 90 minutos de disolución en solución FeSSIF (pH 5)

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	Conc (mg/l) 5 min	Conc (mg/l) 30 min	Conc (mg/l) 90 min
69	I	Erlotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	-	-	156,8	189,9	196
70	I+P+S	Erlotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	HPMC-AS 1850 mg	Soluplus 715 mg	25,5	75,1	126,2
71	I/P	Erlotinib HCl 1000 mg	35	HPMC-AS 1850 mg	-	258,2	402,1	464,5
72	I/P+S	Erlotinib HCl 1000 mg	35	HPMC-AS 1850 mg	Soluplus 715 mg	260,1	422,8	498,8
73	I/P/S	Erlotinib HCl 1000 mg	28	HPMC-AS 1850 mg	Soluplus 715 mg	293,6	395,2	434,9

Tabla 10. Porcentaje de erlotinib HCl solubilizado después de 30 minutos de disolución, el área bajo la curva (ABC: mg/min/l) durante 90 minutos de disolución y el aumento del ABC de nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, en comparación con erlotinib en forma cristalina cruda añadido a la solución FeSSIF (pH 5)

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	% solubilizado 30 min.	ABC/90 min Mg/min/l	Aumento del ABC
69	I	Erlotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	-	-	19,0	16303	-
70	I+P+S	Erlotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	HPMC-AS 1850 mg	Soluplus 715 mg	7,5	7360	0,5
71	I/P	Erlotinib HCl 1000 mg	35	HPMC-AS 1850 mg	-	40,2	34897	2,1
72	I/P+S	Erlotinib HCl 1000 mg	35	HPMC-AS 1850 mg	Soluplus 715 mg	42,3	36835	2,3
73	I/P/S	Erlotinib HCl 1000 mg	28	HPMC-AS 1850 mg	Soluplus 715 mg	35,5	34244	2,1

Tabla 11. Erlotinib: concentración de erlotinib HCl después de 5, 30 y 90 minutos de disolución en solución FaSSIF y FeSSIF, respectivamente

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	Conc (mg/l) 5 min	Conc (mg/l) 30 min	Conc (mg/l) 90 min
74 FaSSIF	I+P+S	Erlotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	HPMC-AS 1850 mg	Soluplus 1430 mg	134,1	369,8	533,4

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	Conc (mg/l) 5 min	Conc (mg/l) 30 min	Conc (mg/l) 90 min
75 FeSSIF	I+P+S	Erlotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	HPMC-AS 1850 mg	Soluplus 1430 mg	24,4	88,8	154,4
76 FaSSIF	I/P+S	Erlotinib HCl 1000 mg	35	HPMC-AS 1850 mg	Soluplus 1430 mg	275,4	441,4	508
77 FeSSIF	I/P+S	Erlotinib HCl 1000 mg	35	HPMC-AS 1850 mg	Soluplus 1430 mg	292,2	476,2	546,5
78 FaSSIF	I/P/S	Erlotinib HCl 1000 mg	23	HPMC-AS 1850 mg	Soluplus 1430 mg	90,4	108	114,8
79 FeSSIF	I/P/S	Erlotinib HCl 1000 mg	23	HPMC-AS 1850 mg	Soluplus 1430 mg	259,3	354,8	405,5
80 FaSSIF	I+P+S	Erlotinib HCl (crudo) 500 mg	100	HPMC-AS 925 mg	Soluplus 715 mg	78,6	216,4	304,6
81 FeSSIF	I+P+S	Erlotinib HCl (crudo) 500 mg	100	HPMC-AS 925 mg	Soluplus 715 mg	16,2	55,8	104,7
82 FaSSIF	I/P+S	Erlotinib HCl 500 mg	35	HPMC-AS 925 mg	Soluplus 715 mg	171,6	284,6	334,6
83 FeSSIF	I/P+S	Erlotinib HCl 500 mg	35	HPMC-AS 925 mg	Soluplus 715 mg	168,3	268,7	317,9

Tabla 12. Erlotinib: concentración de erlotinib HCl (mg/l) después de 5, 30 y 90 minutos de disolución en solución FaSSIF y FeSSIF, respectivamente, representada como datos comparativos

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	Comparar 5 (%) 5 min	Comparativo (%) 30 min	Comparativo (%) 90 min
58 y 69	I	Erlotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	-	-	543	3038	4261
74 y 75	I+P+S	Erlotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	HPMC-AS 1850 mg	Soluplus 1430 mg	18	24	29
80 y 81	I+P+S	Erlotinib HCl (crudo) 500 mg	100	HPMC-AS 925 mg	Soluplus 715 mg	21	26	34
64 y 71	I/P	Erlotinib HCl 1000 mg	35	HPMC-AS 1850 mg	-	310	505	1037
76 y 77	I/P+S	Erlotinib HCl 1000 mg	35	HPMC-AS 1850 mg	Soluplus 1430 mg	106	108	108
82 y 83	I/P+S	Erlotinib HCl 500 mg	35	HPMC-AS 925 mg	Soluplus 715 mg	98	94	95
78 y 79	I/P/S	Erlotinib HCl 1000 mg	23	HPMC-AS 1850 mg	Soluplus 1430 mg	287	329	353

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	Comparar 5 (%) 5 min	Comparativo (%) 30 min	Comparativo (%) 90 min
		mg						

Conclusiones Ejemplo 2

- Los experimentos muestran que se obtiene un aumento en la solubilidad con las nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención con erlotinib HCl y un componente polimérico estabilizante y formador de matriz. Se logran mejoras particulares con el componente polimérico estabilizante y formador de matriz succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS). Los experimentos 65-66 y 72 muestran que se obtiene un aumento en la solubilidad con las nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la invención con erlotinib HCl y un componente polimérico estabilizante y formador de matriz, donde se añade un solubilizante separado. Se logran mejoras mediante la adición de un solubilizante separado, donde dicho solubilizante se selecciona de entre copolímero de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (Soluplus) y succinato de d- α -tocoferol polietilenglicol 1000 (TPGS). Esta mejora no se observó cuando se incorporó el solubilizante a las nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la invención.
- Las mezclas físicas de erlotinib HCl con un solubilizante y/o HPMC AS también mejoran la solubilidad en FaSSIF (experimentos 59, 60-61, 62-63) pero no en FeSSIF (experimento 69-72). Un problema con la formulación de IPC es el efecto de los alimentos. Varios de los IPC están indicados para su administración en estado de ayuno a pesar de que los alimentos en la mayoría de los casos aumentan su biodisponibilidad. La baja biodisponibilidad podría explicar en parte los problemas digestivos asociados con los IPC. Los datos indican que las nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la invención pueden reducir el efecto de los alimentos y los problemas digestivos del paciente por su mejora igual en la solubilidad tanto en FaSSIF como en FeSSIF (experimentos 76/77 y 82/83) que además pueden permitir reducir potencialmente la dosis. Por tanto, las nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención se pueden administrar junto con la ingesta de alimentos.

25 Comparativa

Ejemplo 3. Nanopartículas híbridas amorfas estables con pazopanib: solubilidad a pH 6,5 y pH 5

- Se llevó a cabo un número de experimentos, donde pazopanib representaba el IPC. Los experimentos se llevaron a cabo midiendo la concentración de IPC (mg/l) después de 5, 30 y 90 minutos de disolución en una solución a aproximadamente pH 6,5, a saber, FaSSIF (fluido intestinal simulado en estado de ayuno). Además, se llevaron a cabo experimentos en una solución alternativa a aproximadamente pH 5, a saber, FeSSIF (fluido intestinal simulado en estado alimentado). Se tomaron muestras de la solución a varios intervalos de tiempo y se midió la cantidad de IPC mediante el ensayo de medición de la disolución descrito anteriormente.

- Los resultados representativos en la solución FaSSIF se proporcionan a continuación en la tabla 13 y 14, donde la Tabla 13 proporciona datos de concentración de pazopanib (mg/l) después de 5, 30 y 90 minutos de disolución, mientras que la tabla 14 proporciona datos del % de pazopanib solubilizado después de 30 minutos de disolución, el área bajo la curva (ABC: mg/min/l) durante 90 minutos de disolución y el aumento del ABC con las nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la invención, en comparación con pazopanib en forma cristalina cruda añadido a la solución (experimentos 84-93). En las tablas 15 y 16, se proporcionan datos de disolución en la solución FeSSIF, presentados de manera similar a la tabla 13 y 14 (experimentos 94-101). En la tabla 17, se presentan los datos de un experimento comparativo con nanopartículas híbridas similares producidas por los procedimientos de la invención, llevado a cabo en FaSSIF y FeSSIF, respectivamente (experimentos 102-109). La tabla 18 presenta datos comparativos adicionales para experimentos llevados a cabo en FaSSIF y FeSSIF, respectivamente, con nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la invención.

Tabla 13. Pazopanib: concentración de pazopanib (mg/l) después de 5, 30 y 90 minutos de disolución en solución FaSSIF (pH 6,5)

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	Conc (mg/l) 5 min	Conc (mg/l) 30 min	Conc (mg/l) 90 min
84	I	Pazopanib (crudo) 1000 mg	100	-	-	46,2	24,4	15,0
85	I+P	Pazopanib	100	PVP 90K 2000 mg	-	82,7	83,8	67,7

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	Conc (mg/l) 5 min	Conc (mg/l) 30 min	Conc (mg/l) 90 min
		(crudo) 1000 mg						
86	I+S	Pazopanib (crudo) 1000 mg	100	-	Soluplus 357 mg	116,3	177,7	204,3
87	I+S	Pazopanib (crudo) 1000 mg	100	-	Soluplus 715 mg	177,6	270,8	324,2
88	I+P+S	Pazopanib (crudo) 1000 mg	100	PVP 90K 1857 mg	Soluplus 715 mg	198,8	312,2	394,1
89	I+P+S	Pazopanib (crudo) 1000 mg	100	PVP 90K 1857 mg	TPGS 1000 mg	182,6	196,7	49,2
90	I/P	Pazopanib 1000 mg	35	PVP 90K 1857 mg	-	89,4	103,4	92,8
91	I/P+S	Pazopanib 1000 mg	35	PVP 90K 1857 mg	Soluplus 715 mg	238,9	409,4	469,3
92	I/P+S	Pazopanib 1000 mg	35	PVP 90K 1857 mg	TPGS 1000 mg	207,5	244,8	76,3
93	I/P/S	Pazopanib 1000 mg	28	PVP 90K 1857 mg	Soluplus 715 mg	127,2	128,3	82,0

Tabla 14. Porcentaje de pazopanib solubilizado después de 30 minutos de disolución, el área bajo la curva (ABC: mg/min/l) durante 90 minutos de disolución y el aumento del ABC con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, en comparación con pazopanib en forma cristalina cruda añadido a la solución FaSSIF (pH 6,5)

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	% solubilizado 30 min.	ABC/90 min Mg/min/l	Aumento del ABC
84	I	Pazopanib (crudo) 1000 mg	100	-	-	2,4	2180	-
85	I+P	Pazopanib (crudo) 1000 mg	100	PVP 90K 2000 mg	-	8,4	6833	3,1
86	I+S	Pazopanib (crudo) 1000 mg	100	-	Soluplus 357 mg	17,8	15426	7,1
87	I+S	Pazopanib (crudo) 1000 mg	100	-	Soluplus 715 mg	27,1	23899	11,0
88	I+P+S	Pazopanib (crudo) 1000 mg	100	PVP 90K 1857 mg	Soluplus 715 mg	31,2	28074	12,9
89	I+P+S	Pazopanib (crudo) 1000 mg	100	PVP 90K 1857 mg	TPGS 1000 mg	19,7	12575	5,8
90	I/P	Pazopanib 1000 mg	35	PVP 90K 1857 mg	-	10,3	8520	3,9
91	I/P+S	Pazopanib	35	PVP 90K 1857 mg	Soluplus 715	40,9	35062	16,1

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	% solubilizado 30 min.	ABC/90 min Mg/min/l	Aumento del ABC
		1000 mg			mg			
92	I/P+S	Pazopanib 1000 mg	35	PVP 90K 1857 mg	TPGS 1000 mg	24,5	15806	7,3
93	I/P/S	Pazopanib 1000 mg	28	PVP 90K 1857 mg	Soluplus 715 mg	12,8	9821	4,5

Tabla 15. Pazopanib: concentración de pazopanib (mg/l) después de 5, 30 y 90 minutos de disolución en solución FeSSIF (pH 5)

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	Conc (mg/l) 5 min	Conc (mg/l) 30 min	Conc (mg/l) 90 min
94	I	Pazopanib (crudo) 1000 mg	100	-	-	231,3	321,4	239,3
95	I+P	Pazopanib (crudo) 1000 mg	100	PVP 90K 2000 mg	-	234,8	309,7	269,7
96	I+S	Pazopanib (crudo) 1000 mg	100	-	Soluplus 357 mg	209,3	309,6	229,1
97	I+P+S	Pazopanib (crudo) 1000 mg	100	PVP 90K 1857 mg	Soluplus 715 mg	307,5	475,3	578,0
98	I+P+S	Pazopanib (crudo) 1000 mg	100	PVP 90K 1857 mg	TPGS 1000 mg	320,9	395,1	325,6
99	I/P	Pazopanib 1000 mg	35	PVP 90K 1857 mg	-	348,4	362,1	335,8
100	I/P+S	Pazopanib 1000 mg	35	PVP 90K 1857 mg	Soluplus 715 mg	450,0	684,4	777,6
101	I/P/S	Pazopanib 1000 mg	28	PVP 90K 1857 mg	Soluplus 715 mg	226,1	347,3	361,0

Tabla 16. Porcentaje de pazopanib solubilizado después de 30 minutos de disolución, el área bajo la curva (ABC: mg/min/l) durante 90 minutos de disolución y el aumento del ABC con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, en comparación con pazopanib crudo en forma cristalina añadido a la solución FeSSIF (pH 5)

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	% solubilizado 30 min.	ABC/90 min Mg/min/l	Aumento del ABC
94	I	Pazopanib (crudo) 1000 mg	100	-	-	32,1	24308	-
95	I+P	Pazopanib (crudo) 1000 mg	100	PVP 90K 2000 mg	-	31,0	24775	1,0
96	I+S	Pazopanib (crudo) 1000 mg	100	-	Soluplus 357 mg	31,0	23171	1,0
97	I+P+S	Pazopanib (crudo) 1000 mg	100	PVP 90K 1857 mg	Soluplus 715 mg	47,5	42153	1,7

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	% solubilizado 30 min.	ABC/90 min Mg/min/l	Aumento del ABC
98	I+P+S	Pazopanib (crudo) 1000 mg	100	PVP 90K 1857 mg	TPGS 1000 mg	39,5	31373	1,3
99	I/P	Pazopanib 1000 mg	35	PVP 90K 1857 mg	-	36,2	30689	1,3
100	I/P+S	Pazopanib 1000 mg	35	PVP 90K 1857 mg	Soluplus 715 mg	68,4	59165	2,4
101	I/P/S	Pazopanib 1000 mg	28	PVP 90K 1857 mg	Soluplus 715 mg	34,7	28982	1,2

Tabla 17. Pazopanib: concentración de pazopanib después de 5, 30 y 90 minutos de disolución en solución FaSSIF y FeSSIF, respectivamente

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	Conc (mg/l) 5 min	Conc (mg/l) 30 min	Conc (mg/l) 90 min
102 FaSSIF	I+P+S	Pazopanib (crudo) 300 mg	100	PVP 90K 557 mg	Soluplus 428 mg	76,8	113,8	139,6
103 FeSSIF	I+P+S	Pazopanib (crudo) 300 mg	100	PVP 90K 557 mg	Soluplus 428 mg	116,7	193,6	246,9
104 FaSSIF	I/P+S	Pazopanib 300 mg	35	PVP 90K 557 mg	Soluplus 428 mg	154,7	214,7	223
105 FeSSIF	I/P+S	Pazopanib 300 mg	35	PVP 90K 557 mg	Soluplus 428 mg	186	273,3	303,1
106 FaSSIF	I+P+S	Pazopanib (crudo) 1000 mg	100	PVP 90K 1857 mg	Soluplus 1428 mg	261,1	421,6	508,5
107 FeSSIF	I+P+S	Pazopanib (crudo) 1000 mg	100	PVP 90K 1857 mg	Soluplus 1428 mg	275,8	495,4	588,0
108 FeSSIF	I/P+S	Pazopanib 1000 mg	35	PVP 90K 1857 mg	Soluplus 1428 mg	508,9	705,8	758,4
109 FeSSIF	I/P+S	Pazopanib 1000 mg	35	PVP 90K 1857 mg	Soluplus 1428 mg	469,1	715,2	747,4

Tabla 18. Pazopanib: concentración de pazopanib (mg/l) después de 5, 30 y 90 minutos de disolución en solución FaSSIF y FeSSIF, respectivamente, representada como datos comparativos

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	Comparativo (%) 5 min	Comparativo (%) 30 min	Comparativo (%) 90 min
84 y 94	I	Pazopanib (crudo) 1000 mg	100	-	-	501	1317	1595
85 y 95	I+P	Pazopanib (crudo) 1000 mg	100	PVP 90K 1857 mg	-	284	370	398
87 y 96	I+S	Pazopanib (crudo) 1000 mg	100	-	Soluplus 715 mg	118	114	71

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	Comparativo (%) 5 min	Comparativo (%) 30 min	Comparativo (%) 90 min
88 y 97	I+P+S	Pazopanib (crudo) 1000 mg	100	PVP 90K 1857 mg	Soluplus 715 mg	155	152	147
102 y 103	I+P+S	Pazopanib (crudo) 300 mg	100	PVP 90K 557 mg	Soluplus 428 mg	152	170	177
90 y 99	I/P	Pazopanib 1000 mg	35	PVP 90K 1857 mg	-	390	350	362
89 y 100	I/P+S	Pazopanib 1000 mg	35	PVP 90K 1857 mg	Soluplus 715 mg	188	167	166
104 y 105	I/P+S	Pazopanib 300 mg	35	PVP 90K 557 mg	Soluplus 428 mg	120	127	136
93 y 101	I/P/S	Pazopanib 1000 mg	28	PVP 90K 1857 mg	Soluplus 715 mg	178	271	440

Conclusiones Ejemplo 3

- Los experimentos muestran que se obtiene un aumento en la solubilidad con las nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención con pazopanib y un componente polimérico estabilizante y formador de matriz. Se logran mejoras particulares con el componente estabilizante polimérico y formador de matriz polivinilpirrolidona K-90 (PVP 90K). Los experimentos 91-92 muestran que se obtiene un aumento en la solubilidad con las nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la invención con pazopanib y un componente polimérico estabilizante y formador de matriz, donde se añade un solubilizante separado. Se logran mejoras mediante la adición de un solubilizante separado, donde dicho solubilizante se selecciona de entre copolímero de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (Soluplus) y succinato de d- α -tocoferol polietilenglicol 1000 (TPGS). Esta mejora no se observó cuando se incorporó el solubilizante a las nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la invención.
- Los resultados llevados a cabo en FaSSIF y FeSSIF, respectivamente, indican que las nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la invención proporcionan un aumento similar en la solubilidad. Un problema con la formulación de IPC es el efecto de los alimentos. Varios de los IPC están indicados para su administración en estado de ayuno a pesar de que los alimentos en la mayoría de los casos aumentan su biodisponibilidad. La baja biodisponibilidad podría explicar en parte los problemas digestivos asociados con los IPC. La velocidad de disolución similar en FaSSIF y FeSSIF indica que las nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la invención pueden reducir el efecto de los alimentos y los problemas digestivos del paciente por su mejora igual en la solubilidad tanto en FaSSIF como en FeSSIF (experimentos 89/100 y 104/105) que además permiten reducir la dosis. Por tanto, las nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención se pueden administrar junto con la ingesta de alimentos.

Comparativa

Ejemplo 4. Nanopartículas híbridas amorfas estables con lapatinib:

solubilidad a pH 6,5

- Se llevó a cabo un número de experimentos, donde base de lapatinib o sal de lapatinib ditosilato representaba el IPC. Los experimentos se llevaron a cabo midiendo la concentración de IPC (mg/l) después de 5, 30 y 90 minutos de disolución en una solución a aproximadamente pH 6,5, a saber, FaSSIF (fluido intestinal simulado en estado de ayuno). Se tomaron muestras de la solución a varios intervalos de tiempo y se midió la cantidad de IPC mediante el ensayo de medición de la disolución descrito anteriormente.

- Los resultados representativos en la solución FaSSIF se proporcionan a continuación en la tabla 19 y 20, donde la Tabla 19 proporciona datos de concentración de lapatinib (mg/l) después de 5, 30 y 90 minutos de disolución, mientras que la tabla 20 proporciona datos del % de lapatinib solubilizado después de 30 minutos de disolución, el área bajo la curva (ABC: mg/min/l) durante 90 minutos de disolución y el aumento del ABC con las nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la invención, en comparación con sal de lapatinib ditosilato no formulada añadida.

a la solución (experimentos 110-126).

Tabla 19. Lapatinib: concentración de lapatinib (mg/l) después de 5, 30 y 90 minutos de disolución en solución FaSSIF (pH 6,5)

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	Conc (mg/l) 5 min	Conc (mg/l) 30 min	Conc (mg/l) 90 min
110	I	Lapatinib (base) 2000 mg	100	-	-	2,9	6,0	6,5
111	I	Lapatinib (sal) 2000 mg	100	-	-	57,7	132,2	124,2
112	I+S	Lapatinib (sal) 2000 mg	100	-	Soluplus 285 mg	67,6	142,9	140,0
113	I+S	Lapatinib (sal) 2000 mg	100	-	Soluplus 645 mg	144,7	283,6	204,0
114	I+P	Lapatinib (base) 2000 mg	100	HPC LF 4000 mg	-	1,9	4,9	6,1
115	I+P	Lapatinib (sal) 2000 mg	100	HPC LF 4000 mg	-	56,7	93,8	81,8
116	I+P+S	Lapatinib (base) 660 mg	100	HPC LF 340 mg	Soluplus 715 mg	5,5	22,5	52,0
117	I+P+S	Lapatinib (sal) 660 mg	100	HPC LF 340 mg	Soluplus 715 mg	71,7	182,5	240,4
118	I+P+S	Lapatinib (base) 660 mg	100	HPC LF 340 mg	TPGS 1000 mg	11,8	40,6	82,9
119	I+P+S	Lapatinib (sal) 660 mg	100	HPC LF 340 mg	TPGS 1000 mg	65,1	176,7	175,3
120	I/P	Lapatinib (base) 660 mg	66	HPC EF 340 mg	-	162,5	184,0	157,1
121	I/P	Lapatinib (base) 660 mg	66	HPC LF 340 mg	-	190,9	193,5	48,0
122	I/P+S	Lapatinib (base) 660 mg	66	HPC EF 340 mg	Soluplus 715 mg	220,4	259,6	280,0
123	I/P+S	Lapatinib (base) 660 mg	66	HPC LF 340 mg	Soluplus 715 mg	200,7	315,6	327,6
124	I/P+S	Lapatinib (base) 660 mg	66	HPC EF 340 mg	TPGS 500 mg	202,2	237,5	242,5
125	I/P+S	Lapatinib (base) 660 mg	66	HPC LF 340 mg	TPGS 500 mg	288,4	327,3	301,5

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	Conc (mg/l) 5 min	Conc (mg/l) 30 min	Conc (mg/l) 90 min
126	I/P/S	Lapatinib (base) 660 mg	66	HPC LF 340 mg	Soluplus 715 mg	57,6	107,2	126,3

Tabla 20. Porcentaje de lapatinib solubilizado después de 30 minutos de disolución, el área bajo la curva (ABC: mg/min/l) durante 90 minutos de disolución y el aumento del ABC con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, en comparación con sal de lapatinib ditosilato no formulada añadida a la solución FaSSIF (pH 6,5)

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	% solubilizado 30 min.	ABC/90 min Mg/min/l	Aumento del ABC
110	I	Lapatinib (base) 2000 mg	100	-	-	0,3	494	-
111	I	Lapatinib (sal) 2000 mg	100	-	-	6,6	10210	-
112	I+S	Lapatinib (sal) 2000 mg	100	-	Soluplus 285 mg	7,1	11287	1,1
113	I+S	Lapatinib (sal) 2000 mg	100	-	Soluplus 645 mg	14,2	20344	2,0
114	I+P	Lapatinib (base) 2000 mg	100	HPC LF 4000 mg	-	0,2	420	0,04
115	I+P	Lapatinib (sal) 2000 mg	100	HPC LF 4000 mg	-	4,7	7291	0,7
116	I+P+S	Lapatinib (base) 660 mg	100	HPC LF 340 mg	Soluplus 715 mg	3,4	2599	0,3
117	I+P+S	Lapatinib (sal) 660 mg	100	HPC LF 340 mg	Soluplus 715 mg	27,7	16044	1,6
118	I+P+S	Lapatinib (base) 660 mg	100	HPC LF 340 mg	TPGS 1000 mg	6,2	4390	0,4
119	I+P+S	Lapatinib (sal) 660 mg	100	HPC LF 340 mg	TPGS 1000 mg	26,8	13745	1,3
120	I/P	Lapatinib (base) 660 mg	66	HPC EF 340 mg	-	27,9	14971	1,5
121	I/P	Lapatinib (base) 660 mg	66	HPC LF 340 mg	-	29,3	12527	1,2
122	I/P+S	Lapatinib (base) 660 mg	66	HPC EF 340 mg	Soluplus 715 mg	39,3	22739	2,2
123	I/P+S	Lapatinib (base) 660 mg	66	HPC LF 340 mg	Soluplus 715 mg	47,8	26252	2,6

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	% solubilizado 30 min.	ABC/90 min Mg/min/l	Aumento del ABC
124	I/P+S	Lapatinib (base) 660 mg	66	HPC EF 340 mg	TPGS 500 mg	36,0	20402	2,0
125	I/P+S	Lapatinib (base) 660 mg	66	HPC LF 340 mg	TPGS 500 mg	49,6	27281	2,7
126	I/P/S	Lapatinib (base) 660 mg	66	HPC LF 340 mg	Soluplus 715 mg	16,2	9209	0,9

Conclusiones Ejemplo 4

Los experimentos 122-125 muestran claramente que se obtiene un aumento en la solubilidad con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, con lapatinib, en particular base de lapatinib y un componente polimérico estabilizante y formador de matriz, donde se añade un solubilizante separado a la composición. Se logran mejoras particulares con el componente estabilizante polimérico y formador de matriz hidroxipropilcelulosa EF e hidroxipropilcelulosa LF. Además, se logran mejoras mediante la adición de un solubilizante separado, donde dicho solubilizante se selecciona de entre copolímero de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (Soluplus) y succinato de d- α -tocoferol polietilenglicol 1000 (TPGS).

Comparativa

Ejemplo 5. Nanopartículas híbridas amorfas estables con nilotinib HCl: solubilidad a pH 1,4

Se llevó a cabo un número de experimentos, donde nilotinib HCl representaba el IPC. Los experimentos se llevaron a cabo midiendo la concentración de IPC (mg/l) después de 5, 30 y 90 minutos de disolución en una solución a aproximadamente pH 1,4, a saber, SGF (fluido gástrico simulado). Se tomaron muestras de la solución a varios intervalos de tiempo y se midió la cantidad de IPC mediante el ensayo de medición de la disolución descrito anteriormente.

Los resultados representativos en la solución SGF se proporcionan a continuación en la tabla 21, que proporciona el porcentaje de nilotinib HCl solubilizado procedente tanto de una mezcla física con nilotinib HCl en forma cristalina cruda como de nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la invención después de 5, 30 y 90 minutos de disolución. El nilotinib presente en la mezcla física de nilotinib HCl crudo con el componente polimérico estabilizante y formador de matriz PVAP y el solubilizante Soluplus (Exp. 129) se disuelve completamente en 5 minutos en SGF, mientras que nilotinib solo se disuelve parcialmente después de 90 minutos en SGF con nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la invención, donde los componentes están comprendidos como nanopartículas híbridas, con la adición de un solubilizante (Exp. 128) o sin la adición de un solubilizante (Exp. 127).

Tabla 21. Nilotinib HCl: concentración de nilotinib HCl (mg/l) después de 5, 30 y 90 minutos de disolución en solución SGF (pH 1,4)

Exp.	Comp.	Inhibidor (l)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. Componente (P)	Solubilizante (S)	% solubilizado 5 min	% solubilizado 30 min	% solubilizado 90 min
127	I/P	Nilotinib HCl 500 mg	100	PVAP 750 mg	-	32	40	42
128	I/P+S	Nilotinib HCl 500 mg	100	PVAP 750 mg	Soluplus 715 mg	38	48	50
129	I+P+S	Nilotinib HCl (crudo) 1000 mg	100	PVAP 750 mg	Soluplus 715 mg	100	100	100

Conclusiones Ejemplo 5

Los experimentos 127-129 muestran que un nilotinib HCl en nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención (exp 127 y 128) se solubilizan parcialmente a pH 1,4. Las nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos con un polímero de recubrimiento entérico tal como PVAP están protegidas parcialmente del entorno ácido.

Comparativa

10 Ejemplo 6. Nanopartículas híbridas amorfas estables con gefitinib: solubilidad a pH 6,5

Se llevó a cabo un número de experimentos, donde gefitinib representaba el IPC. Los experimentos se llevaron a cabo midiendo la concentración de IPC (mg/l) después de 3, 40 y 80 minutos de disolución en una solución a aproximadamente pH 6,5, a saber, FaSSIF (fluido intestinal simulado en estado de ayuno). Se tomaron muestras de la solución a varios intervalos de tiempo y se midió la cantidad de IPC mediante el ensayo de medición de la disolución descrito anteriormente.

Los resultados representativos en la solución FaSSIF se proporcionan a continuación en la tabla 22 y 23, donde la Tabla 22 proporciona datos de concentración de gefitinib (mg/l) después de 3, 40 y 80 minutos de disolución, mientras que la tabla 23 proporciona datos del % de gefitinib solubilizado después de 40 minutos de disolución, el área bajo la curva (ABC: mg/min/l) durante 80 minutos de disolución y el aumento del ABC con las nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la invención, en comparación con gefitinib no formulado añadido a la solución (experimentos 131-137).

25 **Tabla 22.** Gefitinib: concentración de gefitinib (mg/l) después de 3, 40 y 80 minutos de disolución en solución FaSSIF (pH 6,5)

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	Conc (mg/l) 3 min	Conc (mg/l) 40 min	Conc (mg/l) 80 min
131	I	Gefitinib (crudo) 1000 mg	100	-	-	121,8	153,1	148,1
132	I+P+S	Gefitinib (crudo) 1000 mg	35	PVP30K 1850 mg	Soluplus 715 mg	63,6	158,3	191,1
133	I+P+S	Gefitinib (crudo) 1000 mg	35	HPMCP 1850 mg HP55	Soluplus 715 mg	70,6	230,3	296,4
134	I/P	Gefitinib 1000 mg	35	PVP30K 1850 mg	-	501,2	267,2	250,9
135	I/P	Gefitinib 1000 mg	35	HPMCP 1850 mg HP55	-	254,1	321,4	332,1
136	I/P+S	Gefitinib 1000 mg	35	PVP30K 1850 mg	Soluplus 715 mg	561,4	430,2	410,9
137	I/P+S	Gefitinib 1000 mg	35	HPMCP 1850 mg HP55	Soluplus 715 mg	319,8	576,3	594,2

30 **Tabla 23.** Porcentaje de gefitinib solubilizado después de 40 minutos de disolución, el área bajo la curva (ABC: mg/min/l) durante 80 minutos de disolución y el aumento del ABC con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, en comparación con gefitinib no formulado añadido a la solución FaSSIF (pH 6,5)

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	% solubilizado 40 min.	ABC/80 min Mg/min/l	Aumento del ABC
131	I	Gefitinib (crudo) 1000 mg	100	-	-	15,3	5967	-
132	I+P+S	Gefitinib	35	PVP30K 1850	Soluplus 715	15,8	6630	1,1

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	% solubilizado 40 min.	ABC/80 min Mg/min/l	Aumento del ABC
		(crudo) 1000 mg		mg	mg			
133	I+P+S	Gefitinib (crudo) 1000 mg	35	HPMCP 1850 mg HP55	Soluplus 715 mg	23,0	9826	1,6
134	I/P	Gefitinib 1000 mg	35	PVP30K 1850 mg	-	26,7	10954	1,8
135	I/P	Gefitinib 1000 mg	35	HPMCP 1850 mg HP55	-	32,1	12794	2,1
136	I/P+S	Gefitinib 1000 mg	35	PVP30K 1850 mg	Soluplus 715 mg	43,0	12282	2,9
137	I/P+S	Gefitinib 1000 mg	35	HPMCP 1850 mg HP55	Soluplus 715 mg	57,6	22774	3,8

Los experimentos 131-137 muestran que se obtiene un aumento en la solubilidad con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, con gefitinib, en particular gefitinib y un componente polimérico estabilizante y formador de matriz, donde se añade un solubilizante separado a la composición. Se logran mejoras particulares con el componente estabilizante polimérico y formador de matriz polivinilpirrolidona K-30 (PVP 30K) y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP HP55). Además, las mejoras se logran mediante la adición de un solubilizante separado añadido, donde dicho solubilizante es copolímero de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (Soluplus).

10 Ejemplo 7. Nanopartículas híbridas amorfas estables con dasatinib: solubilidad a pH 6,5

Se llevó a cabo un número de experimentos, donde dasatinib representaba el IPC. Los experimentos se llevaron a cabo midiendo la concentración de IPC (mg/l) después de 3, 40 y 80 minutos de disolución en una solución a aproximadamente pH 6,5, a saber, FaSSIF (fluido intestinal simulado en estado de ayuno). Se tomaron muestras de la solución a varios intervalos de tiempo y se midió la cantidad de IPC mediante el ensayo de medición de la disolución descrito anteriormente.

Los resultados representativos en la solución FaSSIF se proporcionan a continuación en la tabla 24 y 25, donde la Tabla 24 proporciona datos de concentración de dasatinib (mg/l) después de 3, 40 y 80 minutos de disolución, mientras que la tabla 25 proporciona datos del % de dasatinib solubilizado después de 40 minutos de disolución, el área bajo la curva (ABC: mg/min/l) durante 80 minutos de disolución y el aumento del ABC con las nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la invención, en comparación con dasatinib no formulado añadido a la solución (experimentos 138-141).

Tabla 24. Dasatinib: concentración de dasatinib (mg/l) después de 3, 40 y 80 minutos de disolución en solución FaSSIF (pH 6,5)

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	Conc (mg/l) 3 min	Conc (mg/l) 40 min	Conc (mg/l) 80 min
138	I	Dasatinib (crudo) 1000 mg	100	-	-	34,5	59,7	63,5
139	I+P+S	Dasatinib (crudo) 1000 mg	35	Kollidon 1850 mg VA64	Soluplus 715 mg	24,2	64,9	82,5
140	I/P	Dasatinib 1000 mg	35	Kollidon 1850 mg VA64	-	54,7	382,0	417,6
141	I/P+S	Dasatinib 1000 mg	35	Kollidon 1850 mg VA64	Soluplus 715 mg	199,9	599,8	643,8

Tabla 25. Porcentaje de dasatinib solubilizado después de 40 minutos de disolución, el área bajo la curva (ABC: mg/min/l) durante 80 minutos de disolución y el aumento del ABC con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, en comparación con dasatinib no formulado añadido a la solución FaSSIF (pH 6,5)

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	% solubilizado 40 min.	ABC/80 min Mg/min/l	Aumento del ABC
138	I	Dasatinib (crudo) 1000 mg	100	-	-	6,0	2396	-
139	I+P+S	Dasatinib (crudo) 1000 mg	35	Kollidon 1850 mg VA64	Soluplus 715 mg	6,5	2750	1,1
140	I/P	Dasatinib 1000 mg	35	Kollidon 1850 mg VA64	-	35,3	15252	6,4
141	I/P+S	Dasatinib 1000 mg	35	Kollidon 1850 mg VA64	Soluplus 715 mg	58,6	24156	10,1

- 5 Los experimentos 138-141 muestran que se obtiene un aumento en la solubilidad con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, con dasatinib, en particular dasatinib y un componente polimérico estabilizante y formador de matriz, donde se añade un solubilizante separado a la composición. Se logran mejoras particulares con el componente polimérico estabilizante y formador de matriz copolividona (Kollidon VA64). Además, las mejoras se logran mediante la adición de un solubilizante separado añadido, donde dicho solubilizante es copolímero de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (Soluplus).

Comparativa

Ejemplo 8. Nanopartículas híbridas amorfas estables con sorafenib tosilato: solubilidad a pH 6,5

- 15 Se llevó a cabo un número de experimentos, donde sorafenib tosilato representaba el IPC. Los experimentos se llevaron a cabo midiendo la concentración de IPC (mg/l) después de 3, 40 y 80 minutos de disolución en una solución a aproximadamente pH 6,5, a saber, FaSSIF (fluido intestinal simulado en estado de ayuno). Se tomaron muestras de la solución a varios intervalos de tiempo y se midió la cantidad de IPC mediante el ensayo de medición de la disolución descrito anteriormente.

- Los resultados representativos en la solución FaSSIF se proporcionan a continuación en la tabla 26 y 27, donde la Tabla 26 proporciona datos de concentración de sorafenib (mg/l) después de 3, 40 y 80 minutos de disolución, mientras que la tabla 27 proporciona datos del % de sorafenib solubilizado después de 40 minutos de disolución, el área bajo la curva (ABC: mg/min/l) durante 80 minutos de disolución y el aumento del ABC de las composiciones, en comparación con sorafenib tosilato no formulado añadido a la solución (experimentos 142-145).

Tabla 26. Sorafenib tosilato: concentración de sorafenib (mg/l) después de 3, 40 y 80 minutos de disolución en solución FaSSIF (pH 6,5)

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	Conc (mg/l) 3 min	Conc (mg/l) 40 min	Conc (mg/l) 80 min
142	I	Sorafenib tosilato (crudo) 1000 mg	100	-	-	59,1	343,5	311,5
143	I+P+S	Sorafenib tosilato (crudo) 1000 mg	35	HPMCP 1850 mg HP55	Soluplus 715 mg	33,9	297,1	352,2
144	I/P	Sorafenib tosilato 1000 mg	35	HPMCP 1850 mg HP55	-	245,3	520,3	613,8
145	I/P+S	Sorafenib tosilato 2000 mg	35	HPMCP 1850 mg HP55	Soluplus 715 mg	335,1	1202,6	1738,1

Tabla 27. Porcentaje de sorafenib solubilizado después de 40 minutos de disolución, el área bajo la curva (ABC: mg/min/l) durante 80 minutos de disolución y el aumento del ABC con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, en comparación con sorafenib tosilato no formulado añadido a la solución FaSSIF (pH 6,5)

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	% solubilizado 40 min.	ABC/80 min Mg/min/l	Aumento del ABC
142	I	Sorafenib tosilato (crudo) 1000 mg	100	-	-	34,4	12001	-
143	I+P+S	Sorafenib tosilato (crudo) 1000 mg	35	HPMCP 1850 mg HP55	Soluplus 715 mg	33,9	11588	1,0
144	I/P	Sorafenib tosilato 1000 mg	35	HPMCP 1850 mg HP55	-	245,3	21838	1,8
145	I/P+S	Sorafenib tosilato 2000 mg	35	HPMCP 1850 mg HP55	Soluplus 715 mg	335,1	52948	4,4

5

Los experimentos 138-141 muestran que se obtiene un aumento en la solubilidad con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, con dasatinib, en particular dasatinib y un componente polimérico estabilizante y formador de matriz, donde se añade un solubilizante separado a la composición. Se logran mejoras particulares con el componente estabilizante polimérico y formador de matriz ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP HP55). Además, las mejoras se logran mediante la adición de un solubilizante separado añadido, donde dicho solubilizante es copolímero de polivinil caprolactama-acetato de polivinil-poli-etilenglicol (Soluplus).

Comparativa

15

Ejemplo 9. Nanopartículas híbridas amorfas estables con base de nilotinib: solubilidad a pH 6,5

Se llevó a cabo un número de experimentos, donde base de nilotinib representaba el IPC. Los experimentos se llevaron a cabo midiendo la concentración de IPC (mg/l) después de 3, 40 y 80 minutos de disolución en una solución a aproximadamente pH 6,5, a saber, FaSSIF (fluido intestinal simulado en estado de ayuno). Se tomaron muestras de la solución a varios intervalos de tiempo y se midió la cantidad de IPC mediante el ensayo de medición de la disolución descrito anteriormente.

Los resultados representativos en la solución FaSSIF se proporcionan a continuación en la tabla 28 y 29, donde la Tabla 28 proporciona datos de concentración de base de nilotinib (mg/l) después de 3, 40 y 80 minutos de disolución, mientras que la tabla 29 proporciona datos del % de base de nilotinib solubilizada después de 40 minutos de disolución, el área bajo la curva (ABC: mg/min/l) durante 80 minutos de disolución y el aumento del ABC de las composiciones, en comparación con base de nilotinib no formulada añadida la solución (experimentos 146-149).

Tabla 28. Base de nilotinib: concentración de base de nilotinib (mg/l) después de 3, 40 y 80 minutos de disolución en solución FaSSIF (pH 6,5)

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	Conc (mg/l) 3 min	Conc (mg/l) 40 min	Conc (mg/l) 80 min
146	I/P	Base de nilotinib 500 mg	40	HPMCP 750 mg HP55	-	12,7	5,3	3,7
147	I/P	Base de nilotinib 500 mg	40	PVAP 750 mg	-	12,3	8,6	7,0
148	I/P+S	Base de nilotinib 500 mg	40	HPMCP 750 mg HP55	Soluplus 715 mg	136,8	88,8	41,2

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	Conc (mg/l) 3 min	Conc (mg/l) 40 min	Conc (mg/l) 80 min
149	I/P+S	Base de nilotinib 500 mg	40	PVAP 750 mg	Soluplus 715 mg	20,7	115,9	60,4

Tabla 29. Porcentaje de base de nilotinib solubilizada después de 40 minutos de disolución, el área bajo la curva (ABC: mg/min/l) durante 80 minutos de disolución y el aumento del ABC con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, en comparación con base de nilotinib no formulada añadida a la solución FaSSIF (pH 6,5)

5

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	% solubilizado 40 min.	ABC/80 min Mg/min/l	Aumento del ABC
146	I/P	Base de nilotinib 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	-	1,1	242	8,3
147	I/P	Base de nilotinib 500 mg	40	PVAP 750 mg	-	1,7	328	11,2
148	I/P+S	Base de nilotinib 500 mg	40	HPMCP HP55 750 mg	Soluplus 715 mg	17,8	3529	120,9
149	I/P+S	Base de nilotinib 500 mg	40	PVAP 750 mg	Soluplus 715 mg	23,2	3544	121,4

Comparativa

Ejemplo 10. Nanopartículas híbridas amorfas estables con crizotinib: solubilidad a pH 6,5

10

Se llevó a cabo un número de experimentos, donde crizotinib representaba el IPC. Los experimentos se llevaron a cabo midiendo la concentración de IPC (mg/l) después de 3, 40 y 80 minutos de disolución en una solución a aproximadamente pH 6,5, a saber, FaSSIF (fluido intestinal simulado en estado de ayuno). Se tomaron muestras de la solución a varios intervalos de tiempo y se midió la cantidad de IPC mediante el ensayo de medición de la disolución descrito anteriormente. Los resultados representativos en la solución FaSSIF se proporcionan a continuación en la

15

20

Tabla 30. Crizotinib: concentración de crizotinib (mg/l) después de 3, 40 y 80 minutos de disolución en solución FaSSIF (pH 6,5)

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	Conc (mg/l) 3 min	Conc (mg/l) 40 min	Conc (mg/l) 80 min
150	I	Crizotinib (crudo) 1000 mg	100	-	-	89,3	226,5	295,6
151	I+P+S	Crizotinib (crudo) 1000 mg	25	PVP30K 3000 mg	Soluplus 715 mg	176,2	368,5	414,6
152	I+P+S	Crizotinib (crudo) 1000 mg	25	PVP30K 3000 mg	Cremophor RH40 715 mg	161,2	428,4	497,7
153	I/P	Crizotinib	25	PVP30K 3000 mg	-	325,9	390,4	398,8

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	Conc (mg/l) 3 min	Conc (mg/l) 40 min	Conc (mg/l) 80 min
		1000 mg						
154	I/P	Crizotinib 1000 mg	25	Kollidon VA64 3000 mg	-	297,5	447,6	449,9
155	I/P+S	Crizotinib 1000 mg	25	PVP30K 3000 mg	Soluplus 715 mg	457,6	581,4	578,9
156	I/P+S	Crizotinib 1000 mg	25	PVP30K 3000 mg	Cremophor RH40 715 mg	573,9	855,1	867,2

Tabla 31. Porcentaje de crizotinib solubilizado después de 40 minutos de disolución, el área bajo la curva (ABC: mg/min/l) durante 80 minutos de disolución y el aumento del ABC con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, en comparación con crizotinib no formulado añadido a la solución FaSSIF (pH 6,5)

5

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	% solubilizado 40 min.	ABC/80 min Mg/min/l	Aumento del ABC
150	I	Crizotinib (crudo) 1000 mg	100	-	-	22,7	16773	
151	I+P+S	Crizotinib (crudo) 1000 mg	25	PVP30K 3000 mg	Soluplus 715 mg	36,8	27185	1,6
152	I+P+S	Crizotinib (crudo) 1000 mg	25	PVP30K 3000 mg	Cremophor RH40 715 mg	42,8	30423	1,8
153	I/P	Crizotinib 1000 mg	25	PVP30K 3000 mg	-	39,1	29958	1,8
154	I/P	Crizotinib 1000 mg	25	Kollidon VA64 3000 mg	-	44,8	33611	2,0
155	I/P+S	Crizotinib 1000 mg	25	PVP30K 3000 mg	Soluplus 715 mg	58,1	44862	2,7
156	I/P+S	Crizotinib 1000 mg	25	PVP30K 3000 mg	Cremophor RH40 715 mg	85,5	64338	3,8

Los experimentos 150-156 muestran que se obtiene un aumento en la solubilidad con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, con crizotinib, en particular crizotinib y un componente polimérico estabilizante y formador de matriz, donde se añade un solubilizante separado a la composición. Se logran mejoras particulares con el componente polimérico estabilizante y formador de matriz polivinilpirrolidona K-30 (PVP 30K) y copolividona (Kollidon VA64). Además, se logran mejoras mediante la adición de un solubilizante separado, donde dicho solubilizante se selecciona de entre copolímero de polivinil caprolactama-acetato de polivinilopolietilenglicol (Soluplus) y aceite de ricino hidrogenado PEG-40 (Cremophor RH40).

Comparativa

Ejemplo 11. Nanopartículas híbridas amorfas estables con axitinib: solubilidad a pH 6,5

Se llevó a cabo un número de experimentos, donde axitinib representaba el IPC. Los experimentos se llevaron a cabo midiendo la concentración de IPC (mg/l) después de 3, 40 y 80 minutos de disolución en una solución a aproximadamente pH 6,5, a saber, FaSSIF (fluido intestinal simulado en estado de ayuno). Se tomaron muestras de la solución a varios intervalos de tiempo y se midió la cantidad de IPC mediante el ensayo de medición de la disolución descrito anteriormente. Los resultados representativos en la solución FaSSIF se proporcionan a continuación en la tabla 32 y 33, donde la Tabla 32 proporciona datos de concentración de axitinib (mg/l) después de 3, 40 y 80 minutos de disolución, mientras que la tabla 33 proporciona datos del % de axitinib solubilizado después de 40 minutos de disolución, el área bajo la curva (ABC: mg/min/l) durante 80 minutos de disolución y el aumento del ABC con las nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, en comparación con

axitinib no formulado añadido a la solución (experimentos 157-163).

Tabla 32. Axitinib: concentración de axitinib (mg/l) después de 3, 40 y 80 minutos de disolución en solución FaSSIF (pH 6,5)

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	Conc (mg/l) 3 min	Conc (mg/l) 40 min	Conc (mg/l) 80 min
157	I	Axitinib (crudo) 500 mg	100	-	-	0,6	0,6	0,6
158	I+P+S	Axitinib (crudo) 500 mg	25	Kollidon VA64 1500 mg	Soluplus 715 mg	0,2	0,8	4,3
159	I+P+S	Axitinib (crudo) 500 mg	25	HPMC AS 1500 mg	Soluplus 715 mg	0,2	3,0	3,1
160	I/P	Axitinib 500 mg	25	Kollidon VA64 1500 mg	-	71,1	25,9	9,1
161	I/P	Axitinib 500 mg	25	HPMC AS 1500 mg	-	17,6	21,0	16,4
162	I/P+S	Axitinib 500 mg	25	Kollidon VA64 1500 mg	Soluplus 715 mg	77,6	223,6	266,1
163	I/P+S	Axitinib 500 mg	25	HPMC AS 1500 mg	Soluplus 715 mg	40,3	110,3	129,9

5

Tabla 33. Porcentaje de axitinib solubilizado después de 40 minutos de disolución, el área bajo la curva (ABC: mg/min/l) durante 80 minutos de disolución y el aumento del ABC con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, en comparación con axitinib no formulado añadido a la solución FaSSIF (pH 6,5)

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	% solubilizado 40 min.	ABC/80 min Mg/min/l	Aumento del ABC
157	I	Axitinib (crudo) 500 mg	100	-	-	0,1	47	
158	I+P+S	Axitinib (crudo) 500 mg	25	Kollidon VA64 1500 mg	Soluplus 715 mg	0,2	126	2,7
159	I+P+S	Axitinib (crudo) 500 mg	25	HPMC AS 1500 mg	Soluplus 715 mg	0,6	193	4,1
160	I/P	Axitinib 500 mg	25	Kollidon VA64 1500 mg	-	5,2	3255	69,0
161	I/P	Axitinib 500 mg	25	HPMC AS 1500 mg	-	4,2	1571	33,0
162	I/P+S	Axitinib 500 mg	25	Kollidon VA64 1500 mg	Soluplus 715 mg	44,7	16070	341,0
163	I/P+S	Axitinib 500 mg	25	HPMC AS 1500 mg	Soluplus 715 mg	22,1	7954	169,0

10

Los experimentos 157-163 muestran que se obtiene un aumento en la solubilidad con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, con axitinib, en particular axitinib y un componente polimérico estabilizante y formador de matriz, donde se añade un solubilizante separado a la composición. Se logran mejoras particulares con el componente polimérico estabilizante y formador de matriz copolividona (Kollidon VA64) y succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC AS). Además, las mejoras se logran mediante la adición de un solubilizante separado añadido, donde dicho solubilizante es copolímero de polivinil caprolactama-acetato de

15

polivinilo-polietilenglicol (Soluplus).

Comparativa

5 Ejemplo 12. Nanopartículas híbridas amorfas estables con vemurafenib: solubilidad a pH 6,5

Se llevó a cabo un número de experimentos, donde vemurafenib representaba el IPC. Los experimentos se llevaron a cabo midiendo la concentración de IPC (mg/l) después de 3, 40 y 80 minutos de disolución en una solución a aproximadamente pH 6,5, a saber, FaSSIF (fluido intestinal simulado en estado de ayuno). Se tomaron muestras de la solución a varios intervalos de tiempo y se midió la cantidad de IPC mediante el ensayo de medición de la disolución descrito anteriormente.

Los resultados representativos en la solución FaSSIF se proporcionan a continuación en la tabla 34 y 35, donde la Tabla 34 proporciona datos de concentración de vemurafenib (mg/l) después de 3, 40 y 80 minutos de disolución, mientras que la tabla 35 proporciona datos del % de vemurafenib solubilizado después de 40 minutos de disolución, el área bajo la curva (ABC: mg/min/l) durante 80 minutos de disolución y el aumento del ABC con las nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, en comparación con vemurafenib no formulado añadido a la solución (experimentos 164-170).

20 **Tabla 34.** Vemurafenib: concentración de vemurafenib (mg/l) después de 3, 40 y 80 minutos de disolución en solución FaSSIF (pH 6,5)

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	Conc (mg/l) 3 min	Conc (mg/l) 40 min	Conc (mg/l) 80 min
164	I	Vemurafenib (crudo) 500 mg	100	-	-	0,3	0,3	0,4
165	I+P+S	Vemurafenib (crudo) 500 mg	25	Kollidon VA64 1500 mg	Soluplus 715 mg	0,2	0,2	0,4
166	I+P+S	Vemurafenib (crudo) 500 mg	25	CAP 1500 mg	Soluplus 715 mg	0,1	0,2	0,4
167	I/P	Vemurafenib 500 mg	25	Kollidon VA64 1500 mg	-	35,5	107,6	122,9
168	I/P	Vemurafenib 500 mg	25	CAP 1500 mg	-	75,1	47,5	11,8
169	I/P+S	Vemurafenib 500 mg	25	Kollidon VA64 1500 mg	Soluplus 715 mg	27,4	111,3	172,3
170	I/P+S	Vemurafenib 500 mg	25	CAP 1500 mg	Soluplus 715 mg	55,4	105,7	118,9

Tabla 35. Porcentaje de vemurafenib solubilizado después de 40 minutos de disolución, el área bajo la curva (ABC: mg/min/l) durante 80 minutos de disolución y el aumento del ABC con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, en comparación con vemurafenib no formulado añadido a la solución FaSSIF (pH 6,5)

Exp.	Comp.	Inhibidor (I)	Relación de carga de fármaco (%)	polimérico estab. matriz Componente (P)	Solubilizante (S)	% solubilizado 40 min.	ABC/80 min Mg/min/l	Aumento del ABC
164	I	Vemurafenib (crudo) 500 mg	100	-	-	0,1	27	
165	I+P+S	Vemurafenib (crudo) 500 mg	25	Kollidon 1500 mg VA64	Soluplus 715 mg	0,1	21	0,8
166	I+P+S	Vemurafenib (crudo) 500 mg	25	CAP 1500 mg	Soluplus 715 mg	0,0	18	0,7
167	I/P	Vemurafenib 500 mg	25	Kollidon 1500 mg VA64	-	21,5	7669	288,0
168	I/P	Vemurafenib 500 mg	25	CAP 1500 mg	-	9,5	3761	141,0
169	I/P+S	Vemurafenib 500 mg	25	Kollidon 1500 mg VA64	Soluplus 715 mg	22,3	8564	322,0
170	I/P+S	Vemurafenib 500 mg	25	CAP 1500 mg	Soluplus 715 mg	21,1	7899	297,0

Los experimentos 164-170 muestran que se obtiene un aumento en la solubilidad con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, con vemurafenib, en particular vemurafenib y un componente polimérico estabilizante y formador de matriz, donde se añade un solubilizante separado a la composición. Se logran mejoras particulares con el componente polimérico estabilizante y formador de matriz copolividona (Kollidon VA64) y ftalato de acetato de celulosa (CAP). Además, las mejoras se logran mediante la adición de un solubilizante separado añadido, donde dicho solubilizante es copolímero de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (Soluplus).

Ejemplo 13. Medición de la velocidad de disolución en condiciones de baja concentración nanopartículas híbridas amorfas, estables, producidas por los procedimientos de la invención

La medición de la disolución en condiciones de baja concentración de nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención se midieron en un procedimiento que consiste en añadir la cantidad deseada de polvo en un sistema de cubetas de lectura (SOTAX, Allschwill, Suiza), montar la cubeta en su aparato y, a continuación, bombear el medio apropiado (típicamente FaSSIF, FeSSIF, SGF) a través del polvo. La temperatura del aparato se fijó a 37 °C. La cantidad de polvo añadida a la cubeta depende de la carga de fármaco del polvo: la cantidad exacta de polvo se calculó a partir de los resultados obtenidos del análisis de la carga de fármaco de los polvos.

Típicamente, se añadieron de 3,5 a 7 mg del IPC a la cubeta de lectura y se bombeó a un caudal de entre 8 y 16 ml de medio/min (preferiblemente, aproximadamente 8 ml de medio/min) a través del polvo. Se recogieron muestras de un ml del medio que pasa a través la cubeta de lectura en momentos predeterminados. Estas muestras se analizaron mediante HPLC (por ejemplo, columna C18 Eclipse, 4,6 mm x 15 cm, 1 ml/min, detección 254-400 nm). Las muestras se tomaron después de 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35 y 40 minutos desde el momento en que sale el medio de la cubeta de lectura. El % acumulado de solubilizado de la cantidad de sustancia activa añadida en la cubeta de lectura se calculó y representó frente al tiempo (min). Se estimó la pendiente inicial ("velocidad de disolución inicial") del gráfico, según se midió durante 0-10 minutos, y se tomó la velocidad de disolución del material en condiciones de baja concentración a 37 °C en el medio de disolución dado.

Cada experimento comprende una comparación entre el IPC en forma bruta con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención con el inhibidor y un componente polimérico estabilizante y formador de matriz representativo.

Comparativa

Ejemplo 13.1. Medición de la velocidad de disolución en condiciones de baja concentración con nanopartículas híbridas amorfas, estables, producidas por los procedimientos de la invención, que comprenden nilotinib HCl

En los experimentos con nilotinib HCl, se pesaron 4 mg en la cubeta de lectura (experimento 500) y se compararon con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención con base de nilotinib y el componente polimérico estabilizante y formador de matriz HPMCP HP55 (experimento 501). Los resultados se representan en la tabla 36 a continuación.

Tabla 36. Nilotinib HCl en condiciones de baja concentración en FaSSIF

	Experimento 500	Experimento 501
Tipo de composición	I	I/P
Inhibidor (I)	nilotinib HCl (crudo)	base de nilotinib
polimérico estab. matriz Componente (P)	-	HPMCP HP55
% de carga de fármaco	-	40 %
% acumulado de sustancia activa restante solubilizada en un momento dado (min)		
Min	%	%
0	0,13	3,07
0,5	0,33	7,96
1	0,49	12,23
1,5	0,63	15,22
2	0,76	17,91
3	1,02	23,25

	Experimento 500	Experimento 501
Tipo de composición	I	I/P
4	1,24	28,03
5	1,48	32,70
6	1,71	37,32
7	1,92	42,04
8	2,13	45,78
9	2,34	49,52
10	2,56	52,34
15	3,51	59,66
20	4,31	66,28
25	5,04	70,92
30	5,7	74,38
35	6,4	76,25
40	7,0	80,33
Velocidad de disolución inicial		
EXP 500	0,27	
EXP 501	6,58	
Relación 501/500	24,0	

Los experimentos 500-501 muestran que la velocidad de disolución inicial de las nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, con base de nilotinib, es superior a la velocidad de disolución inicial de nilotinib HCl en forma cristalina cruda.

Comparativa

Ejemplo 13.2. Medición de la velocidad de disolución de condiciones de baja concentración con nanopartículas híbridas amorfas, estables, producidas por los procedimientos de la invención, que comprenden erlotinib HCl

En los experimentos con erlotinib HCl, se pesaron 3,5 mg en la cubeta de lectura (experimento 510) y se compararon con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención con erlotinib HCl y el componente polimérico estabilizante y formador de matriz HPMCP AS (experimento 511). Los resultados se representan en la tabla 37 a continuación.

Tabla 37. Erlotinib HCl en condiciones de baja concentración en FaSSIF

	Experimento 510	Experimento 511
Tipo de composición	I	I/P
Inhibidor (I)	erlotinib HCl (crudo)	erlotinib HCl
polimérico estab. matriz Componente (P)	-	HPMC AS
% de carga de fármaco	-	35 %
% acumulado de sustancia activa restante solubilizada en un momento dado (min)		
Min	%	%
0	0,26	2,3
0,5	0,49	3,9
1	0,63	5,4
1,5	0,71	6,4

	Experimento 510	Experimento 511
Tipo de composición	I	I/P
2	0,77	7,2
3	0,85	8,5
4	0,91	9,5
5	0,96	10,3
6	1,01	11,1
7	1,06	11,8
8	1,10	12,5
9	1,13	13,1
10	1,17	13,8
20	1,58	19,3
30	1,93	22,0
40	2,24	24,6
Velocidad de disolución inicial		
EXP 510	0,303	
EXP 511	2,754	
Relación 511/510	9,1	

Los experimentos 510-511 muestran que la velocidad de disolución inicial de las nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, con erlotinib HCl, es superior a la velocidad de disolución inicial de erlotinib HCl en forma cristalina cruda.

5

Comparativa

Ejemplo 13.3. Medición de la velocidad de disolución de condiciones de baja concentración con nanopartículas híbridas amorfas, estables, producidas por los procedimientos de la invención, que comprenden pazopanib HCl

10

En los experimentos con pazopanib HCl, se pesaron 3,5 mg en la cubeta de lectura (experimento 520) y se compararon con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención con pazopanib HCl y el componente polimérico estabilizante y formador de matriz PVP90K (experimento 521). Los resultados se

15

Tabla 38. Pazopanib HCl en condiciones de baja concentración en FaSSiF

	Experimento 520	Experimento 521	
Tipo de composición	I	I/P	
Inhibidor (I)	pazopanib HCl (crudo)	pazopanib HCl	
polimérico estab. matriz Componente (P)	-	PVP90K	
% de carga de fármaco	-	35 %	
% acumulado de sustancia activa restante solubilizada en un momento dado (min)			
Min	%	%	
0	1,6	1,9	
0,5	4,7	4,6	
1	7,7	6,8	
1,5	9,6	8,8	

	Experimento 520	Experimento 521	
Tipo de composición	I	I/P	
2	11,2	10,6	
3	13,4	15,2	
4	14,7	19,7	
5	15,4	22,7	
6	16,0	26,2	
7	16,4	30,1	
8	16,9	33,8	
9	17,2	38,2	
10	17,6	41,7	
20	19,2	73,2	
30	20,5	91,3	
40	21,6	97,1	
		Velocidad de disolución inicial	Velocidad de disolución (5-10 min)
EXP 520		4,8	0,428
EXP 521		4,33	3,85
Relación 521/520		0,9	9,0

Los experimentos 520-521 muestran que la velocidad de disolución inicial de las nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, con pazopanib HCl, es superior a la velocidad de disolución inicial de pazopanib HCl en forma cristalina cruda.

5

Comparativa

Ejemplo 13.4. Medición de la velocidad de disolución de condiciones de baja concentración con nanopartículas híbridas amorfas, estables, producidas por los procedimientos de la invención, que comprenden lapatinib ditosilato

10

En los experimentos con lapatinib ditosilato, se pesaron 4 mg en la cubeta de lectura (experimento 530) y se compararon con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención con base de lapatinib y el componente polimérico estabilizante y formador de matriz HPC If (experimento 531). Los resultados se representan en la tabla 39 a continuación.

15

Tabla 39. Lapatinib ditosilato en condiciones de baja concentración en FaSSIF

	Experimento 530	Experimento 531
Tipo de composición	I	I/P
Inhibidor (I)	Lapatinib ditosilato (crudo)	Base de lapatinib
polimérico estab. matriz Componente (P)	-	HPC If
% de carga de fármaco	-	66 %
% acumulado de sustancia activa restante solubilizada en un momento dado (min)		
Min	%	%
0	0,032	0,442
0,5	0,088	1,736
1	0,141	3,053
1,5	0,190	4,448

	Experimento 530	Experimento 531
Tipo de composición	I	I/P
2	0,238	5,771
3	0,332	7,504
4	0,422	8,783
5	0,505	9,736
6	0,582	10,573
7	0,655	11,209
8	0,725	11,732
9	0,790	12,179
10	0,851	12,576
20	1,272	14,128
30	1,607	15,168
40	1,944	15,802
Velocidad de disolución inicial		
EXP 530		0,103
EXP 531		2,674
Relación 531/530		25,9

Los experimentos 530-531 muestran que la velocidad de disolución inicial de las nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, con base de lapatinib, es superior a la velocidad de disolución inicial de lapatinib ditosilato en forma cristalina cruda.

5

Comparativa

Ejemplo 13,5. Medición de la velocidad de disolución de condiciones de baja concentración con nanopartículas híbridas amorfas, estables, producidas por los procedimientos de la invención, que comprenden gefitinib

10

En los experimentos con gefitinib, se pesaron 3,5 mg en la cubeta de lectura (experimento 540) y se compararon con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención con gefitinib y el componente polimérico estabilizante y formador de matriz HPMCP HP55 (experimento 541). Los resultados se

15

Tabla 40. Gefitinib en condiciones de baja concentración en FaSSIF

	Experimento 540	Experimento 541
Tipo de composición	I	I/P
Inhibidor (I)	Gefitinib (crudo)	Gefitinib
polimérico estab. matriz Componente (P)	-	HPMCP HP55
% de carga de fármaco	-	35 %
% acumulado de sustancia activa restante solubilizada en un momento dado (min)		
Min	%	%
0	0,1	1,8
0,5	0,9	6,7
1	1,9	11,3
1,5	3,2	15,4
2	4,5	19,0

	Experimento 540	Experimento 541
Tipo de composición	I	I/P
3	7,0	23,6
4	9,5	27,4
5	11,9	30,5
6	14,3	33,5
7	16,6	36,0
8	18,8	37,8
9	20,7	39,9
10	22,7	42,6
20	29,9	50,6
30	34,1	56,7
40	36,7	61,8
Velocidad de disolución inicial		
EXP 540		2,2
EXP 541		8,6
Relación 541/540		3,9

Los experimentos 540-541 muestran que la velocidad de disolución inicial de las nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, con gefitinib, es superior a la velocidad de disolución inicial de gefitinib en forma cristalina cruda.

5

Ejemplo 13.6. Medición de la velocidad de disolución de condiciones de baja concentración con nanopartículas híbridas amorfas, estables, producidas por los procedimientos de la invención, que comprenden dasatinib

- 10 En los experimentos con dasatinib, se pesaron 3,5 mg en la cubeta de lectura (experimento 550) y se compararon con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención con dasatinib y el componente polimérico estabilizante y formador de matriz copolividona Kollidon VA64 (experimento 551). Los resultados se representan en la tabla 41 a continuación.

15

Tabla 41. Dasatinib en condiciones de baja concentración en FaSSiF

	Experimento 550	Experimento 551
Tipo de composición	I	I/P
Inhibidor (I)	Dasatinib (crudo)	Dasatinib
polimérico estab. matriz Componente (P)	-	Kollidon VA64
% de carga de fármaco	-	35 %
% acumulado de sustancia activa restante solubilizada en un momento dado (min)		
Min	%	%
0	0,3	0,4
0,5	0,7	1,0
1	1,2	1,7
1,5	1,6	2,3
2	2,0	2,9
3	2,8	4,2
4	3,7	5,5
5	4,4	6,8

	Experimento 550	Experimento 551
Tipo de composición	I	I/P
6	5,2	8,2
7	6,0	9,5
8	6,8	10,8
9	7,6	12,1
10	8,3	13,4
20	15,9	25,9
30	22,1	40,9
40	26,4	54,9
Velocidad de disolución inicial		
EXP 550		0,8
EXP 551		1,3
Relación 551/550		1,6

Los experimentos 550-551 muestran que la velocidad de disolución inicial de las nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, con dasatinib, es superior a la velocidad de disolución inicial de dasatinib en forma cristalina cruda.

5

Comparativa

Ejemplo 13.7. Medición de la velocidad de disolución de condiciones de baja concentración con nanopartículas híbridas amorfas, estables, producidas por los procedimientos de la invención, que comprenden sorafenib ditosilato

10

En los experimentos con sorafenib ditosilato, se pesaron 3,5 mg en la cubeta de lectura (experimento 560) y se compararon con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención con sorafenib ditosilato y el componente polimérico estabilizante y formador de matriz HPMCP HP55 (experimento 561).

15 Los resultados se representan en la tabla 42 a continuación.

Tabla 42. Sorafenib ditosilato en condiciones de baja concentración en FaSSIF

	Experimento 560	Experimento 561
Tipo de composición	I	I/P
Inhibidor (I)	Sorafenib ditosilato (crudo)	Sorafenib ditosilato
polimérico estab. matriz Componente (P)	-	HPMCP HP55
% de carga de fármaco	-	35 %
% acumulado de sustancia activa restante solubilizada en un momento dado (min)		
Min	%	%
0	0,2	0,8
0,5	0,4	1,7
1	0,7	2,4
1,5	1,0	3,1
2	1,3	3,7
3	1,8	4,8
4	2,2	5,8
5	2,6	6,9
6	3,0	8,1

	Experimento 560	Experimento 561
Tipo de composición	I	I/P
7	3,4	9,7
8	3,8	11,3
9	4,2	13,3
10	4,6	15,6
20	8,8	32,7
30	12,6	61,5
40	16,4	96,1
Velocidad de disolución inicial		
EXP 560	0,47	
EXP 561	1,17	
Relación 561/560	2,5	

Los experimentos 560-561 muestran que la velocidad de disolución inicial de las nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, con sorafenib ditosilato, es superior a la velocidad de disolución inicial de sorafenib ditosilato en forma cristalina cruda.

5

Comparativa

Ejemplo 13,8. Medición de la velocidad de disolución de condiciones de baja concentración con nanopartículas híbridas amorfas, estables, producidas por los procedimientos de la invención, que comprenden crizotinib

10

En los experimentos con crizotinib, se pesaron 3,5 mg en la cubeta de lectura (experimento 570) y se compararon con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención con crizotinib y el componente polimérico estabilizante y formador de matriz PVP 30K (experimento 571). Los resultados se representan en la tabla 43 a continuación.

15

Tabla 43. Crizotinib en condiciones de baja concentración en FaSSIF

	Experimento 570	Experimento 571
Tipo de composición	I	I/P
Inhibidor (I)	Crizotinib (crudo)	Crizotinib
polimérico estab. matriz Componente (P)	-	PVP 30K
% de carga de fármaco	-	25 %
% acumulado de sustancia activa restante solubilizada en un momento dado (min)		
Min	%	%
0	2,0	8,8
0,5	5,7	30,3
1	8,9	47,9
1,5	11,9	58,3
2	14,6	67,5
4	23,1	81,7
6	30,1	83,8
8	36,0	84,2
10	41,0	84,4
20	58,9	85,1

	Experimento 570	Experimento 571
Tipo de composición	I	I/P
30	73,1	85,3
40	86,3	85,5
Velocidad de disolución inicial		
EXP 570		6,6
EXP 571		33,3
Relación 571/570		5,0

Los experimentos 570-571 muestran que la velocidad de disolución inicial de las nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, con crizotinib, es superior a la velocidad de disolución inicial de crizotinib en forma cristalina cruda.

5

Comparativa

Ejemplo 13.9. Medición de la velocidad de disolución de condiciones de baja concentración con nanopartículas híbridas amorfas, estables, producidas por los procedimientos de la invención, que comprenden axitinib

10

En los experimentos con axitinib, se pesaron 3,5 mg en la cubeta de lectura (experimento 580) y se compararon con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención con axitinib y el componente polimérico estabilizante y formador de matriz Kollidon VA64 (experimento 581) o HPMCP AS (experimento 582). Los resultados se representan en la tabla 44 a continuación.

15

Tabla 44. Axitinib en condiciones de baja concentración en FaSSiF

	Experimento 580	Experimento 581	Experimento 582
Tipo de composición	I	I/P	I/P
Inhibidor (I)	Axitinib (crudo)	Axitinib	Axitinib
polimérico estab. matriz Componente (P)	-	Kollidon VA64	HPMC AS
% de carga de fármaco	-	25 %	25 %
% acumulado de sustancia activa restante solubilizada en un momento dado (min)			
Min	%	%	%
0	0,03	0,75	0,22
0,5	0,06	1,60	0,59
1	0,08	2,33	1,04
1,5	0,11	2,97	1,50
2	0,13	3,56	1,92
4	0,23	6,03	3,25
6	0,31	7,76	4,39
8	0,40	9,74	5,34
10	0,49	11,81	6,17
20	0,97	22,04	9,03
30	1,46	27,42	11,43
40	1,96	30,53	13,52
Velocidad de disolución inicial			
EXP 580		0,051	

	Experimento 580	Experimento 581	Experimento 582
Tipo de composición	I	I/P	I/P
EXP 581 y 582		1,396	0,865
Relación 581/580 y 582/580		27,5	17,1

Los experimentos 580-582 muestran que la velocidad de disolución inicial de las nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, con axitinib, es superior a la velocidad de disolución inicial de axitinib en forma cristalina cruda.

5

Comparativa

Ejemplo 13.10. Medición de la velocidad de disolución en condiciones de baja concentración de nanopartículas híbridas amorfas, estables, producidas por los procedimientos de la invención que comprende vemurafenib

10

En los experimentos con vemurafenib, se pesaron 3,5 mg en la cubeta de lectura (experimento 590) y se compararon con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención con vemurafenib y el componente polimérico estabilizante y formador de matriz Kollidon VA64 (experimento 591) o CAP (experimento 592).

15 Los resultados se representan en la tabla 45 a continuación.

Tabla 45. Vemurafenib en condiciones de baja concentración en FaSSiF

	Experimento 590	Experimento 591	Experimento 592
Tipo de composición	I	I/P	I/P
Inhibidor (I)	Vemurafenib (crudo)	Vemurafenib	Vemurafenib
polimérico estab. matriz Componente (P)	-	Kollidon VA64	CAP
% de carga de fármaco	-	25 %	25 %
% acumulado de sustancia activa restante solubilizada en un momento dado (min)			
Min	%	%	%
0	0,0	0,1	0,4
0,5	0,0	0,2	1,1
1	0,0	0,3	1,8
1,5	0,0	0,4	2,4
2	0,0	0,5	3,1
4	0,0	1,2	6,3
6	0,0	1,9	9,4
8	0,0	2,4	11,0
10	0,0	2,9	12,1
20	0,0	4,7	14,9
30	0,1	5,9	16,8
40	0,1	7,1	18,3
Velocidad de disolución inicial			
EXP 590		0,002	
EXP 591 y 592		0,209	1,346
Relación 591/590 y 592/590		104	673

Los experimentos 590-592 muestran claramente que la velocidad de disolución inicial de las nanopartículas híbridas

amorphas estables producidas por los procedimientos de la invención, con vemurafenib, es superior a la velocidad de disolución inicial de vemurafenib en forma cristalina cruda.

Comparativa

5

Ejemplo 14. Medición *in vivo* de las concentraciones plasmáticas después de la administración oral de nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención

- Grupos de cuatro perros beagle macho recibieron dosis orales únicas (5 mg/kg) de composiciones en cápsulas que comprenden nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención con base de nilotinib y cualquiera de los componentes poliméricos estabilizantes y formadores de matriz PVAP o HPMCP HP55, opcionalmente, con la adición del copolímero solubilizante de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, y se compara con una formulación comercializada que comprende nilotinib HCl. Las nanopartículas híbridas amorfas estables sometidas a prueba son las que se establecen en los experimentos 146-149, en el ejemplo 9. El contenido del estómago de los perros se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio 5 min antes de la dosificación de la cápsula o se acidificó con un tampón HCl-KCl 10 min antes de la dosis. Un grupo de perros también recibió una dosis única intravenosa (1 mg/kg) de nilotinib. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de nilotinib con un procedimiento de LC-MS/MS selectivo. No se observaron efectos secundarios en ningún animal estudiado.

20 Resultados y conclusiones

Los perfiles de concentración plasmática-tiempo promedio $\pm$ SEM de base de nilotinib se muestran en las figuras 22-25, y los parámetros farmacocinéticos y los resultados se muestran en las tablas 46A y 46B.

- Se calcularon los valores atípicos y se excluyeron en función de si un valor es un valor atípico significativo con respecto al resto a intervalos de confianza del 95 % ($\alpha = 5\%$) según la prueba de Grubb. El valor crítico Z para la prueba de Grubb en el intervalo de confianza del 95 % con $n = 4$ es 1,48. $Z = (\text{Promedio} - \text{Valor cuestionable})/\text{DT}$

- Tabla 46A. Datos farmacocinéticos tras la administración oral única de diferentes composiciones de nilotinib que comprenden nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, en perros macho

	Formulación de nilotinib comercializada	Formulación de nilotinib comercializada	I/IP base de nilotinib/PVAP Exp 147	I/P+S base de nilotinib/PVAP + Soluplus Exp 149	I/IP base de nilotinib/PVAP Exp 147
	Estómago ácido	Estómago neutro	Estómago ácido	Estómago ácido	Estómago neutro
C _{máx} , ng/ml	86 $\pm$ 52	73 $\pm$ 26	240 $\pm$ 87	360 $\pm$ 89	490 $\pm$ 350
T _{máx} , h	7,6 $\pm$ 11	1,3 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,5
T ½, hora	9,9, 10,7	1,9 $\pm$ 0,3	4,3 $\pm$ 3,0	3,3 $\pm$ 2,0	3,4 $\pm$ 1,2
ABC 0-24 h, ng*h/ml	400 $\pm$ 140	220 $\pm$ 90	650 $\pm$ 240	1260 $\pm$ 70	1820 $\pm$ 1200
F (%)	7,9 $\pm$ 2,9	4,4 $\pm$ 1,8	13 $\pm$ 5	25 $\pm$ 1	36 $\pm$ 24

Los valores se dan como promedio $\pm$ DT, excepto para T ½ de la formulación de nilotinib comercializada que se administra con un estómago demasiado ácido, donde solo se obtuvieron dos valores.

35

Los datos intravenosos (IV) se obtuvieron mediante infusión IV a velocidad constante de 1 mg/kg, de una solución de nilotinib a 0,2 mg/ml, en una HP β CD al 10 %, ajuste de pH a pH de 3,3 a 3,5. Co: 511 $\pm$ 46 ng/ml; T½: 3,3 $\pm$ 1,8 h; ABC0-24 h: 1000 $\pm$ 300 ng*h/ml.

40

Tabla 46B. Datos farmacocinéticos tras la administración oral única de diferentes formulaciones de nilotinib que comprenden nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, en perros macho

	I/P base de nilotinib/HPMCP HP55 Exp 146	I/P base de nilotinib/HPMCP HP55 + Soluplus Exp 148	I/P base de nilotinib/HPMCP HP55 Exp 146	I/P base de nilotinib/HPMCP HP55 + Soluplus Exp 148
	Estómago neutro	Estómago neutro	Estómago ácido	Estómago ácido
C _{máx} , ng/ml	210 ± 97	560 ± 220	380 ± 90	270 ± 130
T _{máx} , h	1,1 ± 0,5	1,3 ± 0,29	1,2 ± 0,3	1,0 ± 0,0
T _½ , h	1,9 ± 0,2	3,0 ± 1,4	3,3 ± 1,3	3,8 ± 0,8
ABC 0-24 h, ng*h/ml	730 ± 390	1600 ± 580	1230 ± 110	910 ± 630
F (%)	15 ± 8	32 ± 12	24 ± 2	18 ± 13

Los valores se dan como promedio ± DT

Los datos intravenosos (IV) se obtuvieron mediante infusión IV a velocidad constante de 1 mg/kg, de una solución de nilotinib a 0,2 mg/ml, en una HPβCD al 10 %, ajuste de pH a pH de 3,3 a 3,5. Co: 511 ± 46 ng/ml; T_½: 3,3 ± 1,8 h; ABC0-24h: 1000 ± 300 ng*h/ml.

La formulación de nilotinib comercializada administrada a un estómago acidificado mostró concentraciones plasmáticas aproximadamente 2 veces más altas que las de la misma formulación administrada a un estómago neutralizado. Ambas formulaciones que comprenden nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención con base de nilotinib con PVAP y HPMCP HP55 como componentes poliméricos estabilizantes y formadores de matriz mostraron mejoras significativas en la exposición al plasma, con concentraciones plasmáticas aproximadamente 2 veces más altas que las de la formulación comercializada administrada a un estómago acidificado. Además, la combinación de nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la invención podría dar una exposición al plasma que sea más o menos independiente del pH del estómago.

Se observaron mejoras adicionales en la disponibilidad oral cuando se combinaron formulaciones con nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención con el copolímero solubilizante de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol. Por tanto, las nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la invención con base de nilotinib con PVAP y HPMCP HP55 como componentes poliméricos estabilizantes y formadores de matriz, donde se añadió y se administró el copolímero solubilizante de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol a un estómago acidificado dio lugar a concentraciones plasmáticas de 2,3 a 3,1 veces más altas que las de la formulación comercializada. En este estudio, se logró una alta biodisponibilidad oral con las nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención con base de nilotinib con HPMCP HP55 como componentes poliméricos estabilizantes y formadores de matriz, donde se añadió el copolímero solubilizante de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol (I/P+S) y se administró al contenido del estómago neutralizado. En este caso, la exposición aumentó aproximadamente 7 veces con respecto a la de la formulación oral comercializada administrada en las mismas condiciones neutralizadas. En este estudio, la biodisponibilidad más alta, 36 ± 24 %, se logró cuando se administraron nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención con base de nilotinib con PVAP como componentes poliméricos estabilizantes y formadores de matriz a un estómago neutralizado. Sin embargo, este grupo de estudio también vino acompañado de la desviación típica más alta del estudio.

Hubo una mejora en el rendimiento *in vivo* de las formulaciones innovadoras de nilotinib con las nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención, que se basan en mejorar la absorción y biodisponibilidad mediante la optimización de la propiedades en estado sólido de la forma galénica. Los resultados del estudio *in vivo* en perros pueden predecir propiedades de absorción similares de nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la invención, en pacientes, ya que parece haber una estrecha correlación en los procesos de absorción de fármacos gastrointestinales entre perros y humanos (Persson, E.M. y col., Pharm. Res. 2005, 22, 2141-2151). Las nanopartículas híbridas producidas por los procedimientos de la invención, con propiedades de absorción ventajosas, también predicen que las dosis orales usadas en la práctica clínica hoy en día se pueden reducir. Además, las nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención pueden provocar una menor dependencia del pH en la absorción y biodisponibilidad de los IPC.

45 Comparativa

Ejemplo 15. Medición del grado/nivel de estabilidad de las nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la invención

50 En pruebas de estabilidad de las nanopartículas híbridas amorfas estables producidas por los procedimientos de la

invención, se demostró que las partículas eran estables durante al menos 11 meses a temperatura ambiente (18-25 °C), según se miden mediante difracción de rayos X en polvo y velocidad de disolución por medición del ABC.

- En una serie de experimentos con nanopartículas híbridas que comprenden nilotinib y HPMCP HP55 producidas por los procedimientos de la invención, las partículas resultantes proporcionaron nanopartículas híbridas amorfas estables al 40 % de carga de fármaco (I/P base de nilotinib/HPMCP HP55: exp 146), medido por DRXP así como la velocidad de disolución por medición del ABC. El material mostró una temperatura de transición vítrea a aproximadamente 127 °C, lo que indica una única fase amorfa con estabilidad inherente. Los lotes parcialmente cristalinos también procesaron una estabilidad inherente similar. 6 meses de almacenamiento a temperatura ambiente (18-25 °C) de nanopartículas híbridas parcialmente cristalinas al 40 % de carga de fármaco, I/P base de nilotinib /HPMCP HP55 no mostraron ningún signo de inestabilidad física.

El análisis termogravimétrico proporcionó una pérdida de masa del 1,7 % de la temperatura ambiente a 120 °C.

- El análisis dinámico de absorción de vapor a 25 °C dio un aumento de masa relativo de aproximadamente un 7 % de un 0 a un 90 % de HR (tres ciclos de un 0 a 90 % de HR, no indujo un cambio de fase).

- La alta temperatura de transición vítrea, la pérdida de masa del 1,7 % de la temperatura ambiente a 120 °C y la higroscopicidad moderada proponen una estabilidad inherente. Esto lo respaldan pruebas de estabilidad de varios lotes en varias condiciones. El punto de estabilidad más largo es de 12 meses a temperatura ambiente (18-25 °C). Ningún lote o condición ha mostrado signos de inestabilidad física (figura 27).

Calorimetría diferencial de barrido modulada (CDBm)

- El análisis de calorimetría diferencial de barrido modulada (CDBm) se procesó en un TA Instruments modelo Q200 (New Castle, EE. UU.), equipado con un sistema de refrigeración refrigerado RC90 (Home Automation, Nueva Orleans, EE. UU.). Las muestras se pesaron a 7 ± 2 mg en recipientes de aluminio de baja masa Tzero y se sellaron con tapas Tzero. A continuación, se calentaron a una velocidad de calentamiento de 3 °C/min de 0 a 170 °C con una amplitud de temperatura de modulación convencional de 1 °C y un periodo de modulación de 40 segundos. Se utilizó nitrógeno de ultraalta pureza como gas de purga a un caudal de 50 ml/min. Todos los análisis de datos se llevaron a cabo utilizando el software TA Universal Analysis, versión 4.7A. Las calibraciones de temperatura y constante de cubeta se realizaron con el uso de un estándar de indio antes usar el instrumento. Los resultados de la CDB se evaluaron en términos de componentes directos e inversos del flujo de calor.
- La termogravimetría (TG) se realizó en un Seiko TG/DTA 6200 y en Pt-pan abiertos de 90 µl con aproximadamente de 10 a 20 mg de muestra y un flujo de nitrógeno de 200 ml/min. El programa de temperatura fue de ambiente (20 °C) a 400 °C con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. Se sustrajo un blanco y se normalizaron los datos de la TG con respecto al tamaño de la muestra y se analizaron usando el software Muse Standard Analysis, versión 6.1 U.

Sorción dinámica de vapor (DVS)

- La higroscopicidad de las muestras se estudió mediante gravimetría de absorción dinámica de vapor (DVS), usando un DVS-1 (Surface Measurement Ltd., Reino Unido). Se pesaron aproximadamente 10 mg de la sustancia en un vaso de vidrio. El peso relativo se registró en un intervalo de 20 segundos cuando la humedad relativa (HR) objetivo sobre la muestra aumentó gradualmente de un 0 % a un 90 % y, a continuación, se redujo de forma similar de nuevo a un 0 % de HR, con un 10 % de HR por etapa. Cada muestra se analizó en tres ciclos completos consecutivos. La condición para pasar al siguiente nivel de HR fue un cambio de peso por debajo o igual a un 0,002 % en 15 minutos, con un tiempo total máximo por etapa de 24 horas. Debido al lento equilibrio en experimentos de este tipo, las cifras obtenidas se deben considerar como estimaciones más bajas de la absorción de agua. La temperatura se mantuvo a 25 °C.

Difracción de rayos X en polvo (DRXP)

- Los experimentos de DRX se procesaron en un difractómetro X'Pert Pro (PANalytical, Almelo, Países Bajos) configurado en geometría Bragg-Brentano. El difractómetro estaba equipado con un filtro de níquel de 20 µm y un detector X'Celerator RTMS con una longitud activa de $2,122^\circ 2\theta$. Se colocó una muestra representativa sobre un soporte para muestras de cristal único de fondo de cero cuartos (Siltronix, Archamps, Francia). Los experimentos se procesaron usando radiación Cu K α (45 kV y 40 mA) a temperatura y humedad ambiente. Las exploraciones se procesaron en modo continuo en el intervalo de $4,5\text{--}40^\circ 2\theta$ utilizando rejillas de divergencia automática y antidifusoras con una longitud observada de 10 mm, un tiempo de recuento común de 299,72 segundos y un tamaño de paso de $0,0167^\circ 2\theta$. La recolección de datos se realizó usando el software de aplicación X'Pert Data Collector V.2.2j y el software de control de instrumentos V.2.1E, mientras que el análisis de patrones se realizó usando X'Pert Data Viewer V.1.2c (todo los softwares son de PANalytical, Almelo, Países Bajos).

Velocidad de disolución por medición del ABC

Las nanopartículas híbridas amorfas estables descritas en los Exp 171 y Exp172 (I/P), como se indica a continuación, se produjeron según el Exp 148, con base de nilotinib, HPMCP HP55 y se almacenaron a temperatura ambiente durante 11 meses. La velocidad de disolución en condiciones distintas a las de baja concentración se sometió a prueba en diferentes puntos temporales y los resultados se presentan en la tabla 47 y la figura 26. Se añadió copolímero de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol para mejorar la solubilidad. Una comparación del ABC durante 80 minutos muestra claramente que el perfil de la velocidad de disolución de las partículas prácticamente no cambia después de 11 meses de almacenamiento, por ejemplo, la relación entre el ABC de las partículas producidas y sometidas a prueba, en comparación con las partículas producidas, sometidas a prueba y almacenadas durante 11 meses es más del 97 %.

10

Tabla 47.

	0	1 min	5 min	10 min	20 min	40 min	80 min	ABC	Relación (%)
Exp 171 (t = 0, n = 1)	0	70,5	144,8	172,8	155,8	67,7	46,0	7411,9	
Exp 171 (t = 11 meses, n = 3)	0	20,2	110,7	149,5	158,5	83,6	34,0	7234,5	97,6
Desviación típica	0	5,8	14,3	19,6	19,6	3,5	1,5		

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para producir partículas de dispersión sólida amorfas estables que comprende un inhibidor de la proteína cinasa seleccionado de entre dasatinib, una sal de dasatinib, un hidrato de dasatinib, un solvato de dasatinib o una combinación de los mismos y al menos un componente polimérico estabilizante y formador de matriz, dichas partículas de dispersión sólida tienen un grado de amorficidad del 100 %, el procedimiento comprende
 - a) proporcionar una primera corriente presurizada de dicho inhibidor de la proteína cinasa disuelto en un disolvente;
 - b) proporcionar una segunda corriente presurizada de antidisolvente que comprende un fluido de CO₂ supercrítico o subcrítico, donde dicho al menos un componente polimérico estabilizante y formador de matriz está presente en dicha primera o segunda corriente; y
 - c) mezclar dicha primera y segunda corrientes, y pulverizar la corriente mixta a la salida de una boquilla, con lo que se forman dichas partículas de dispersión sólida; seguido de la recogida de dichas partículas de dispersión sólida.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, donde dicha segunda corriente presurizada de antidisolvente comprende un fluido de CO₂ subcrítico con una presión por encima o por debajo de 74 bar y una temperatura de -30 °C a 31 °C.
3. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde la cantidad de inhibidor de la proteína cinasa es de un 10 a un 70 % en peso de las partículas de dispersión sólida formadas.
4. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho al menos un componente polimérico estabilizante y formador de matriz está presente en dicho fluido de CO₂ supercrítico o subcrítico.
5. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho componente polimérico estabilizante y formador de matriz se selecciona de entre metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, copovidona, crospovidona, copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo, copolímero de metacrilato de ácido y metacrilato de metilo, polietilenglicol, copolímero de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, copolímero de DL lactida/glicólido, poli DL-lactida, ftalato de acetato de celulosa, homopolímero de carbómero tipo A, homopolímero de carbómero tipo B, copolímeros de aminoalquil metacrilato y poloxámeros.
6. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho componente polimérico estabilizante y formador de matriz se selecciona de entre ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, copovidona, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de acetato de celulosa y polivinilpirrolidona.
7. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde se añade un solubilizante a las partículas de dispersión sólida obtenidas en la etapa c.
8. El procedimiento de la reivindicación 7, donde dicho solubilizante se selecciona de entre copolímero de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, succinato de d- α -tocoferol polietilenglicol 1000 y un aceite de ricino hidrogenado, tal como aceite de ricino hidrogenado PEG-40 o aceite de ricino hidrogenado PEG-35.
9. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dichas partículas de dispersión sólida amorfas se **caracterizan por** proporcionar un patrón de difracción de rayos X de polvo amorfo.
10. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho disolvente es un disolvente orgánico seleccionado de entre DMSO y trifluoroetanol (TFE), o una mezcla de los mismos.
11. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dichas partículas comprenden además un solubilizante, dentro de las partículas.
12. El procedimiento de la reivindicación 11, donde dicho solubilizante es copolímero de polivinil caprolactama-acetato de polivinilo-polietilenglicol, succinato de d- α -tocoferol polietilenglicol 1000 o un aceite de ricino hidrogenado, tal como aceite de ricino hidrogenado PEG-40 o aceite de ricino hidrogenado PEG-35.

Figura 1

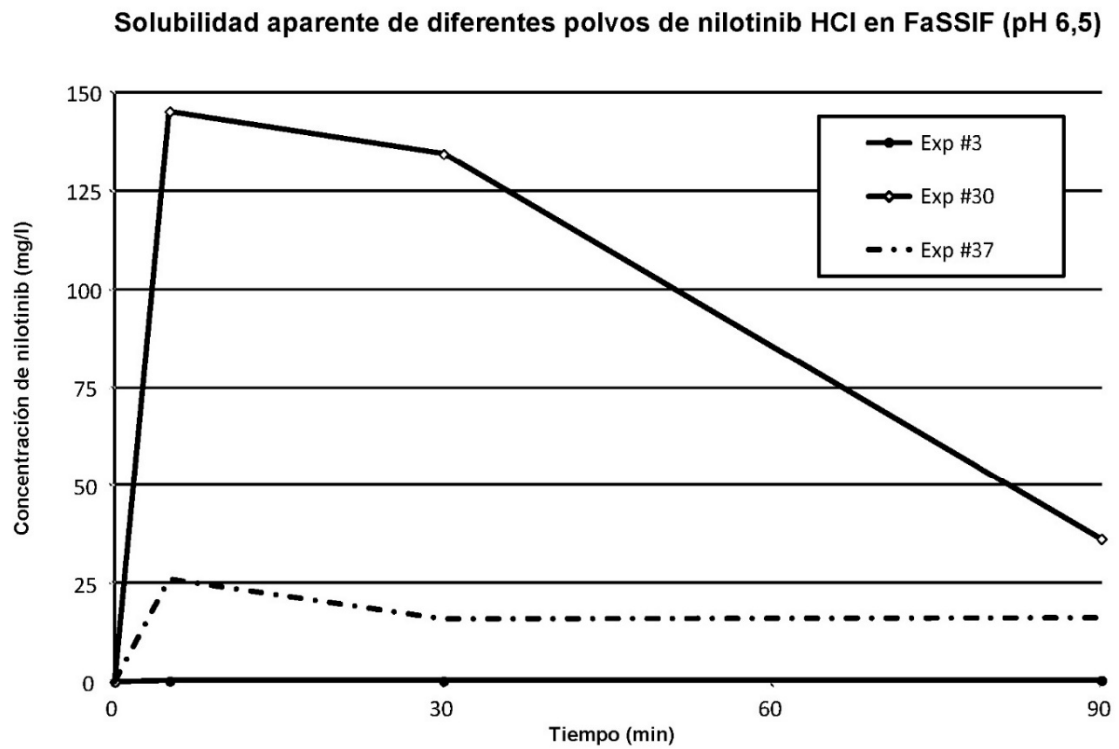


Figura 2

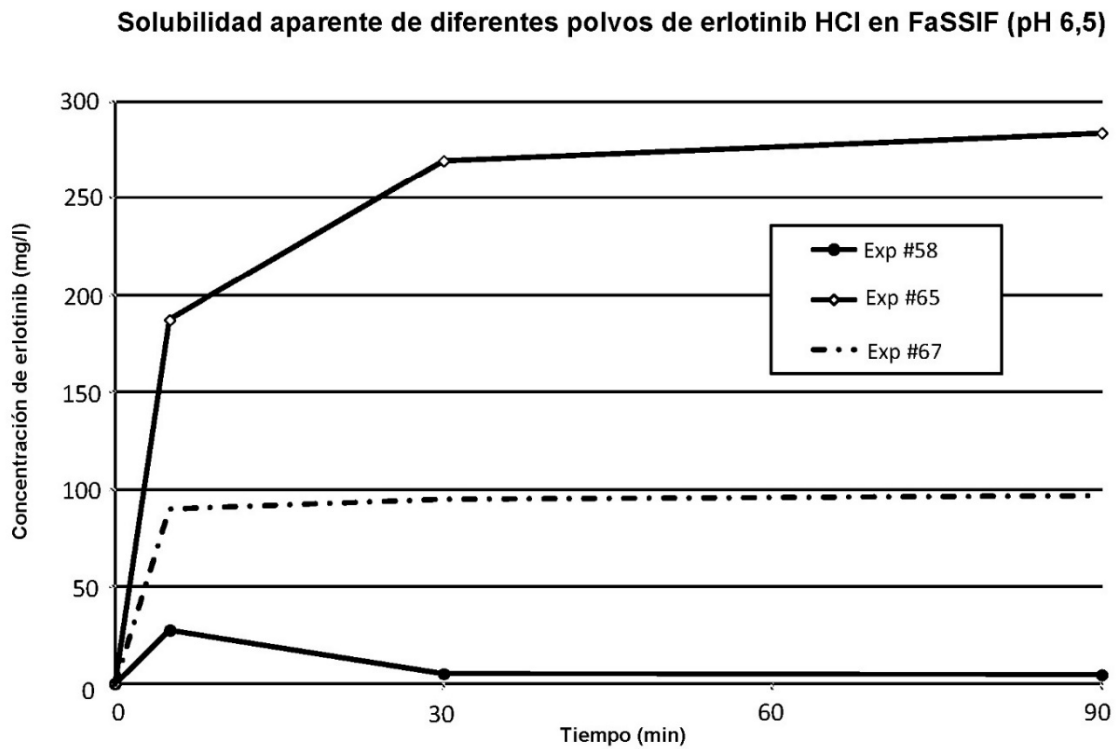


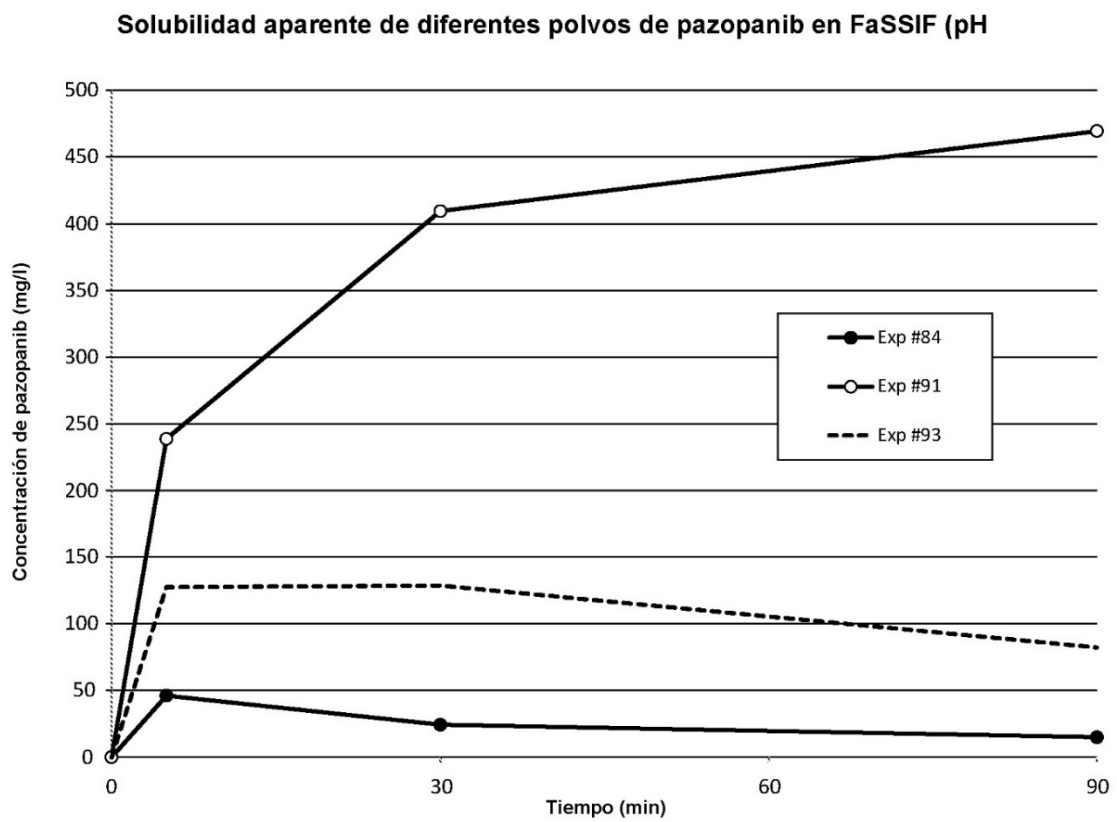
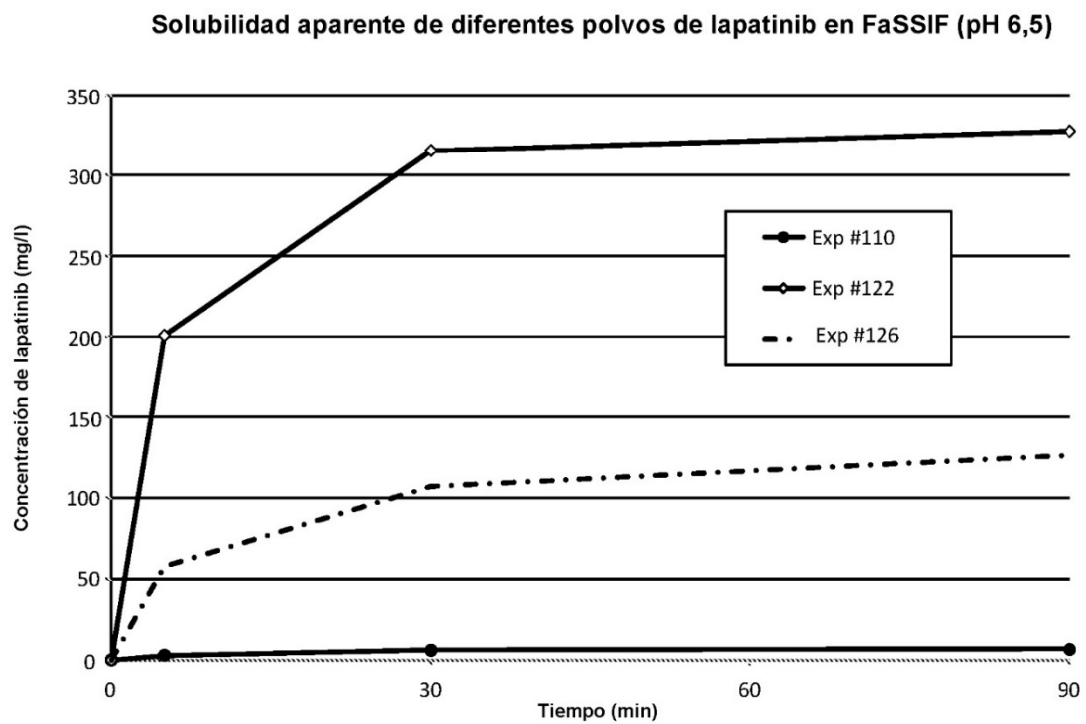
Figura 3**Figura 4**

Figura 5

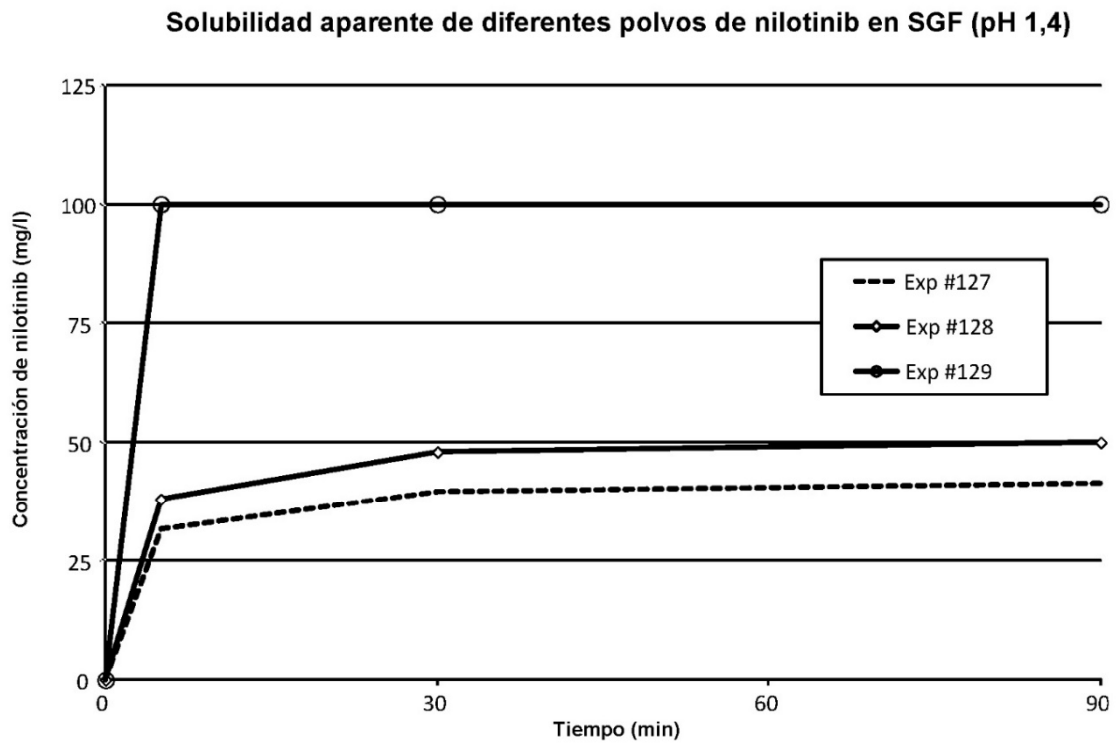


Figura 6

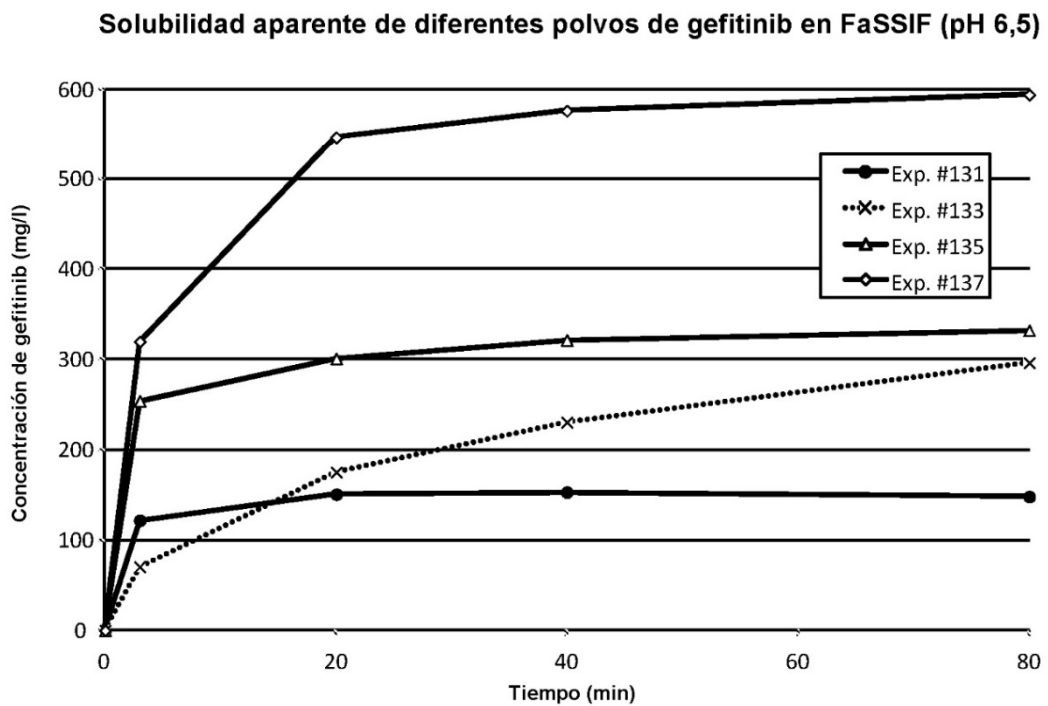


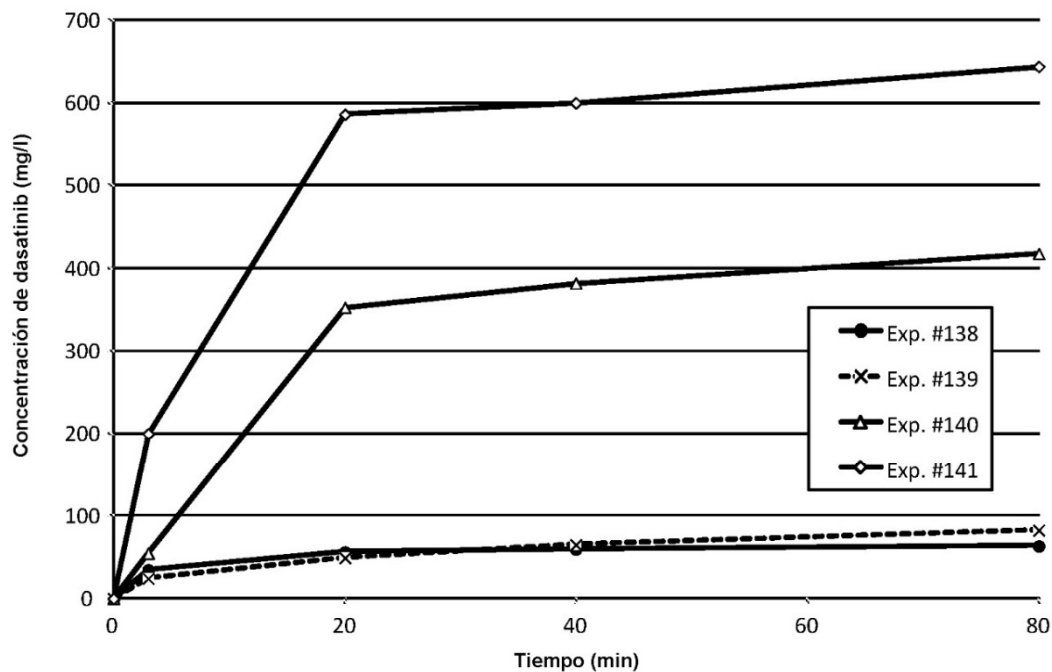
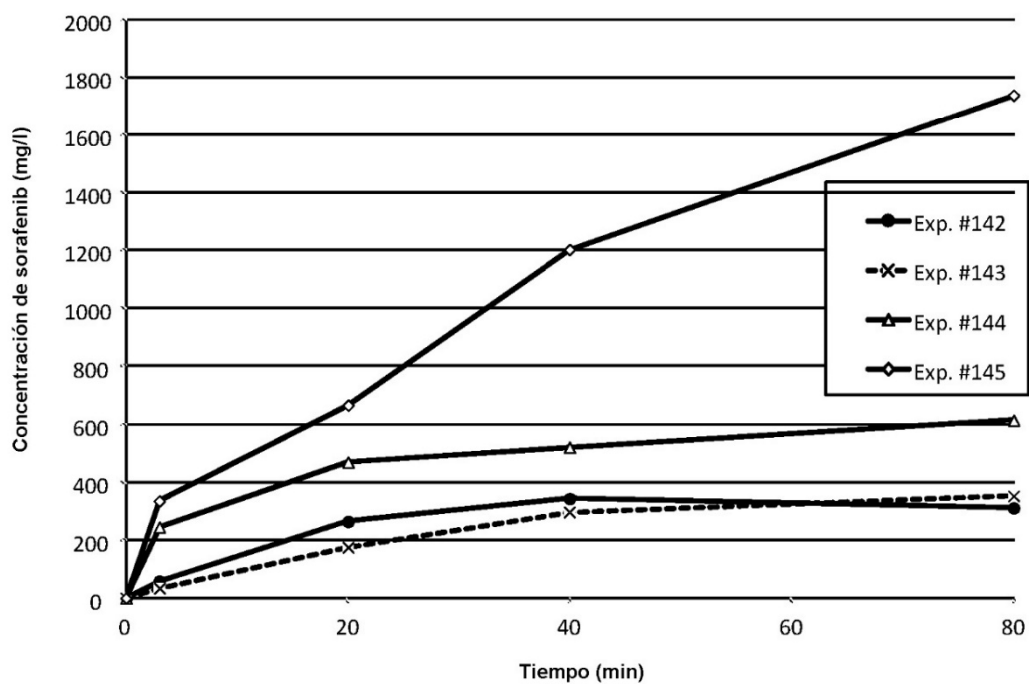
Figura 7**Solubilidad aparente de diferentes polvos de dasatinib en FaSSIF (pH 6,5)****Figura 8****Solubilidad aparente de diferentes polvos de sorafenib en FaSSIF (pH 6,5)**

Figura 9

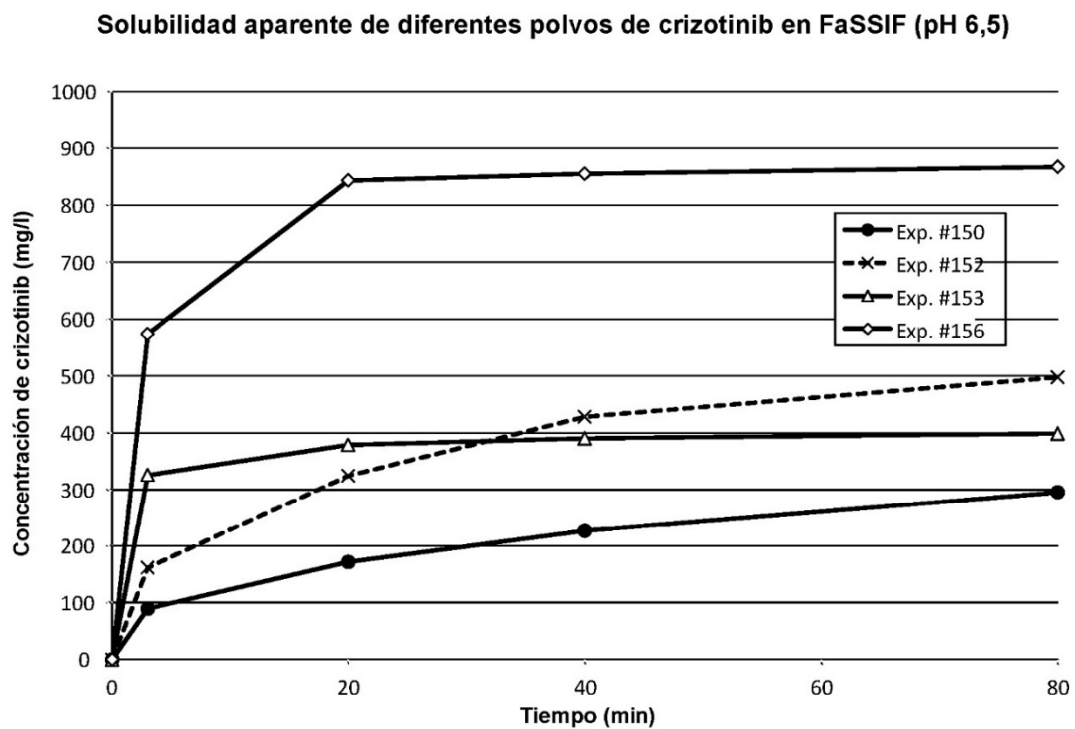


Figura 10

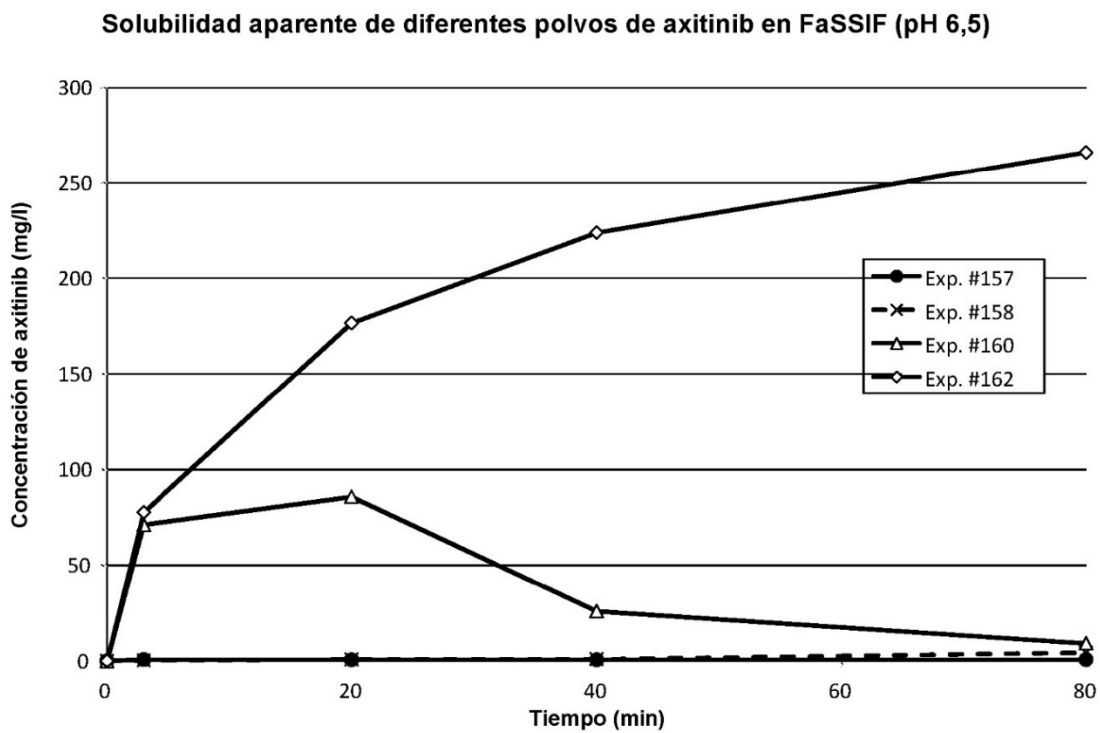


Figura 11

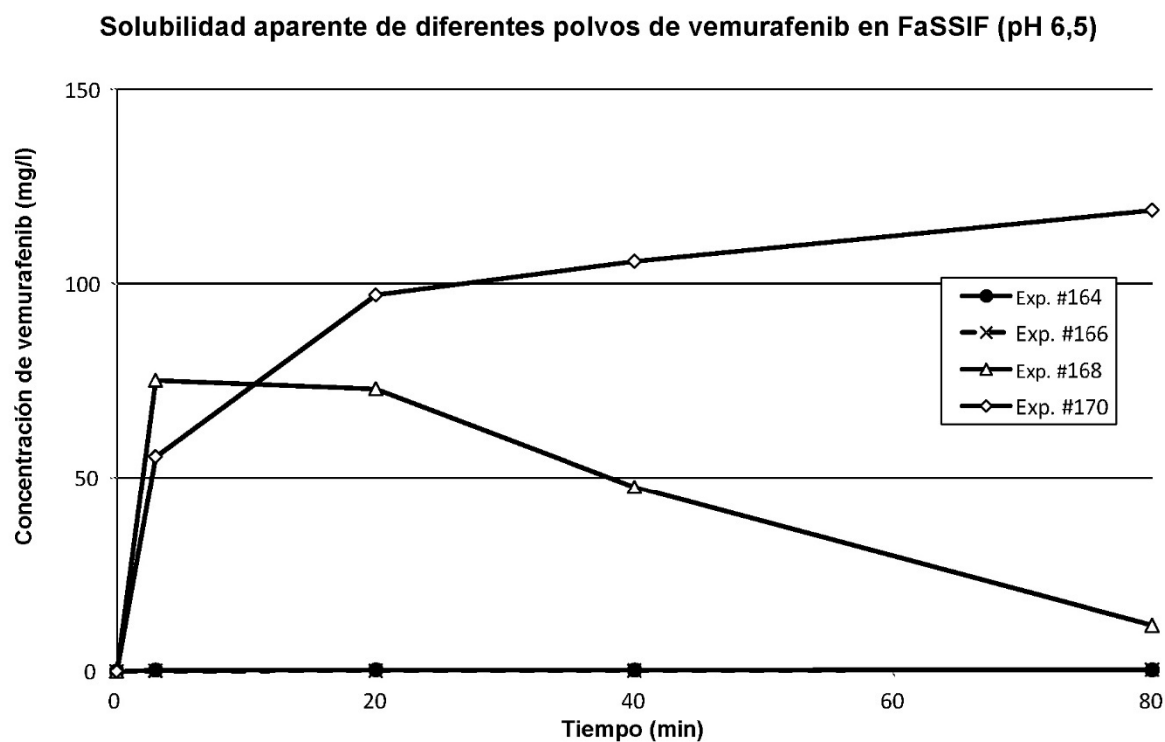


Figura 12

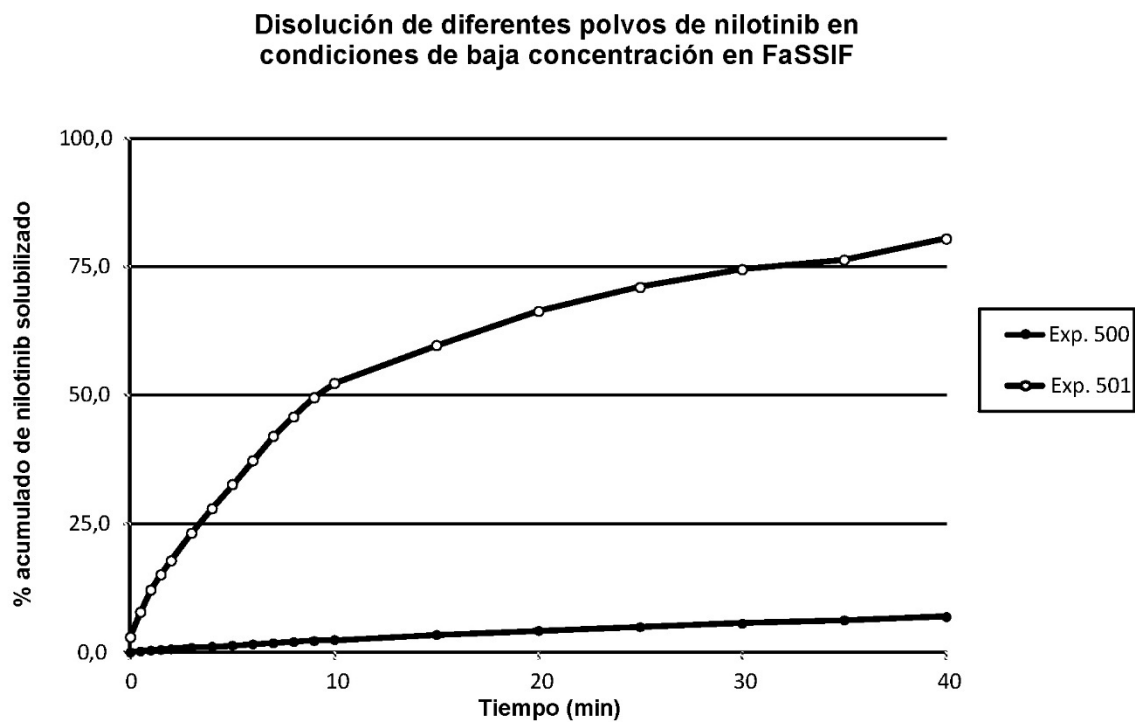


Figura 13

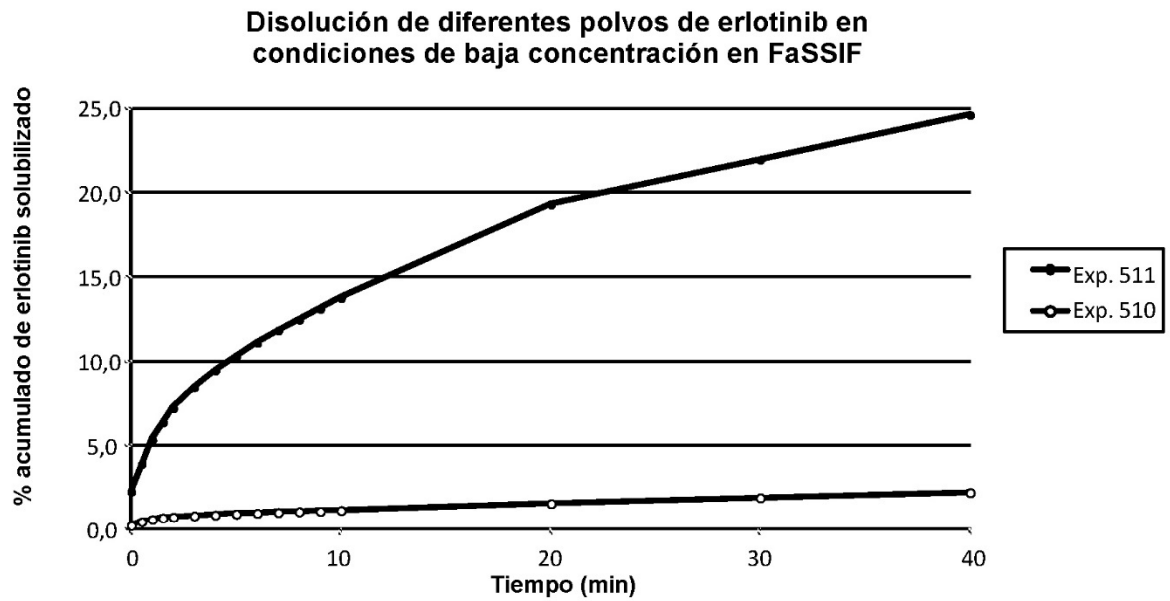


Figura 14

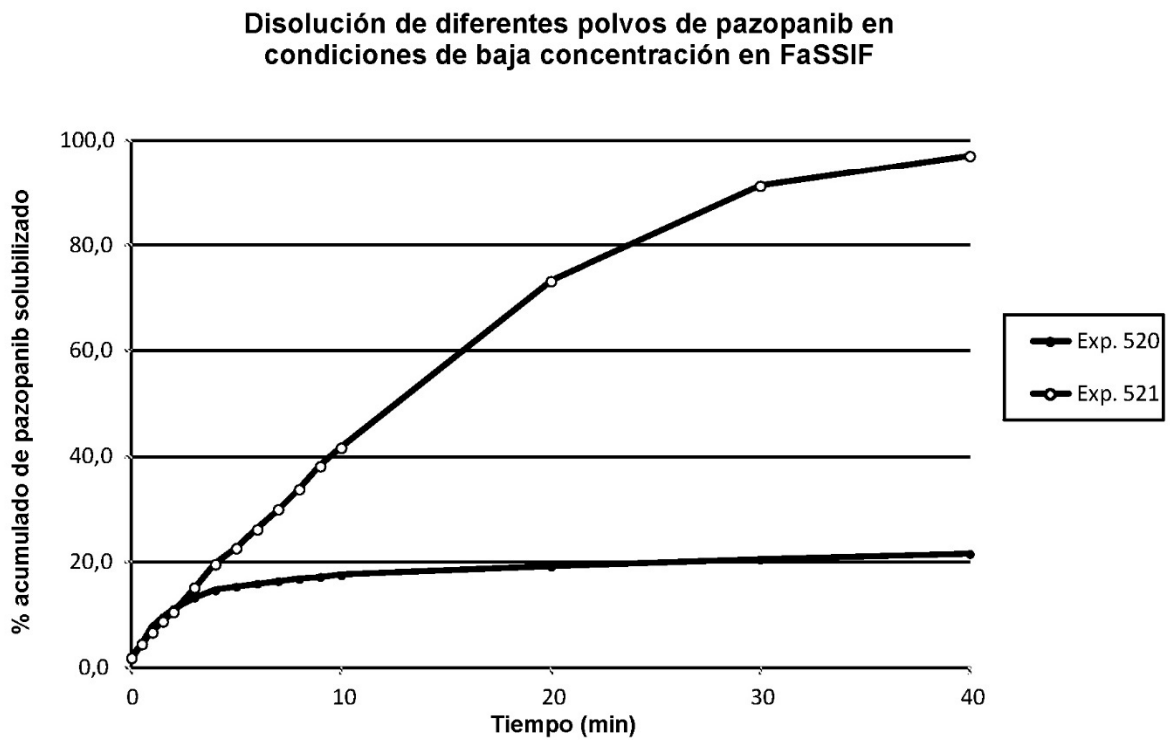


Figura 15

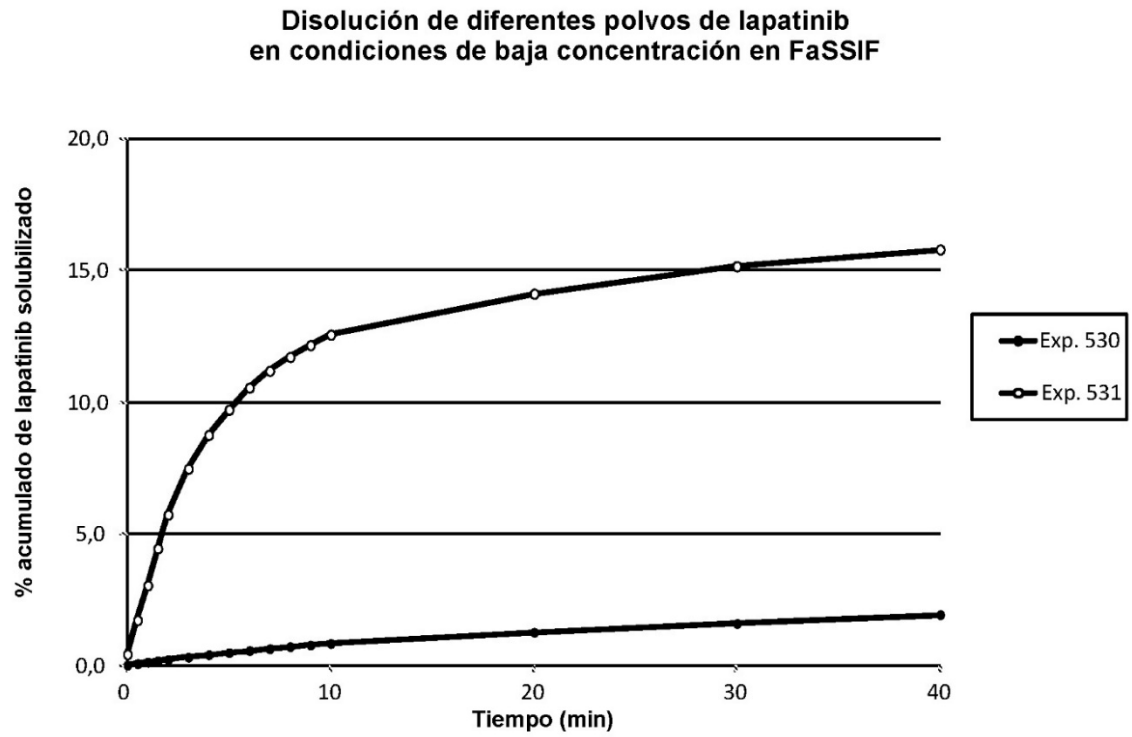


Figura 16

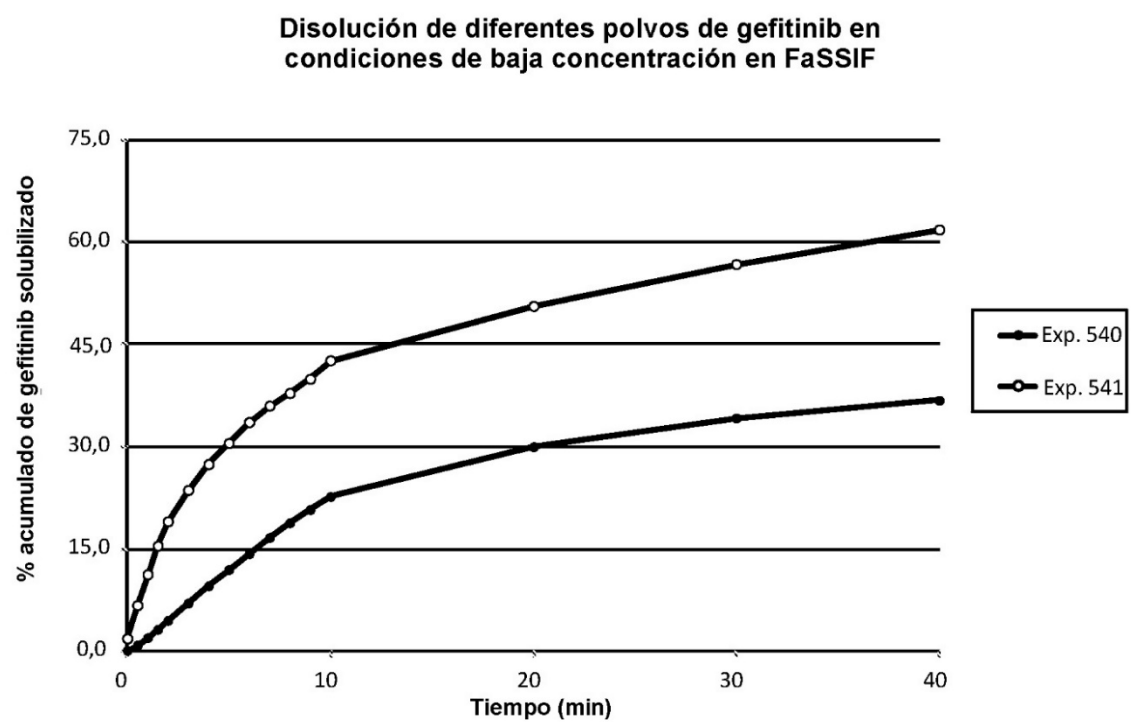


Figura 17

**Disolución de diferentes polvos de dasatinib
en condiciones de baja concentración en FaSSIF**

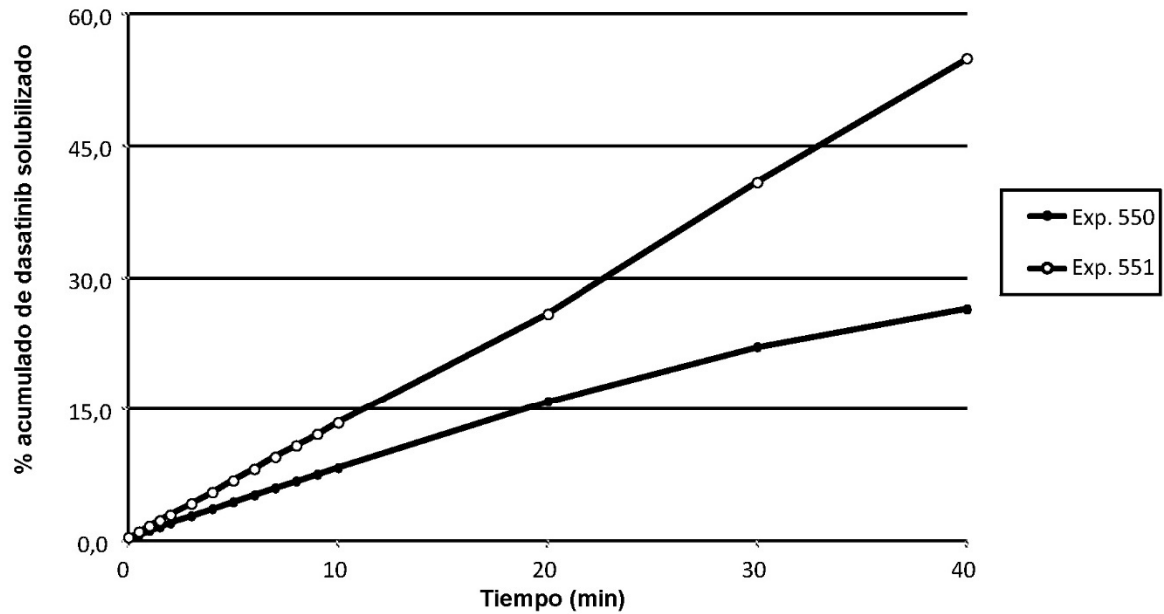


Figura 18

**Disolución de diferentes polvos de sorafenib
en condiciones de baja concentración en FaSSIF**

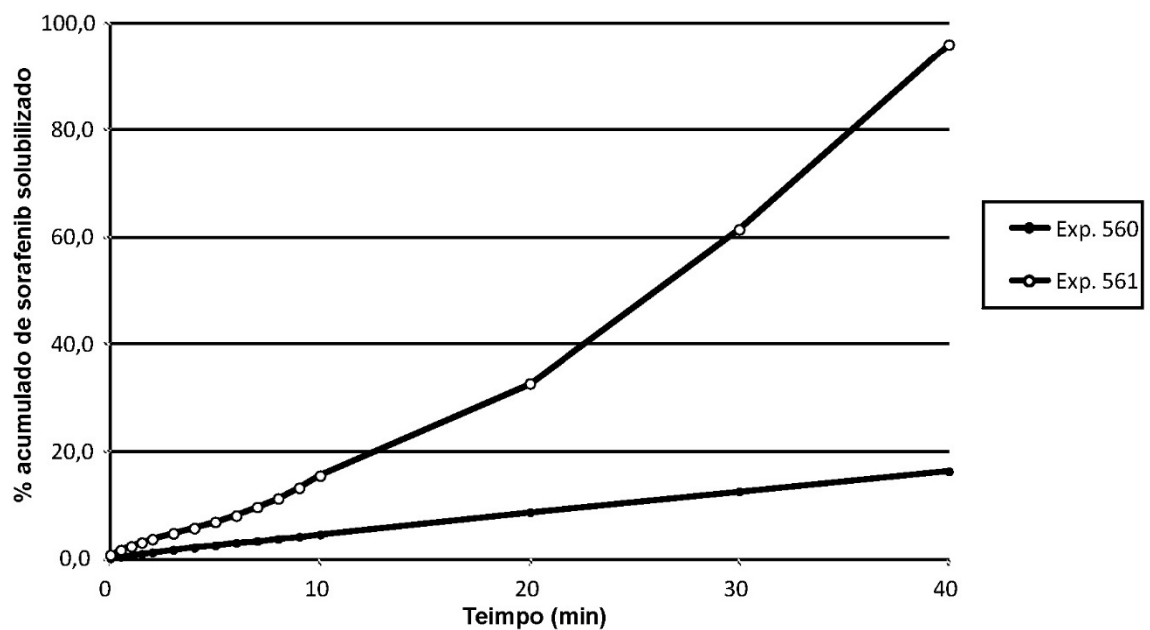


Figura 19

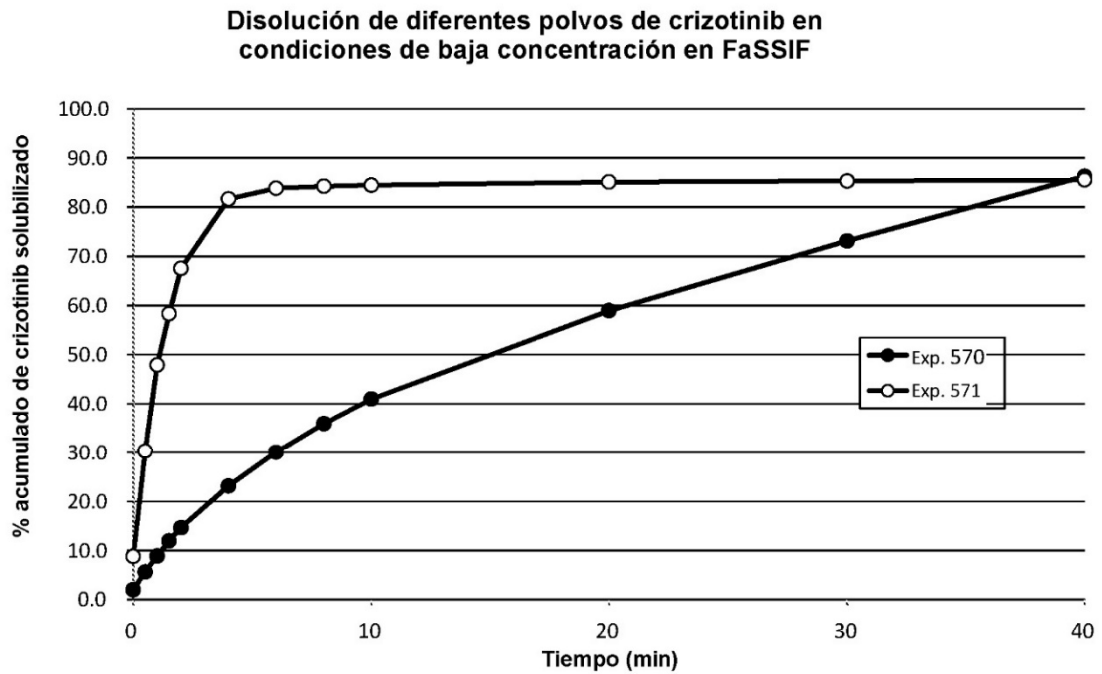


Figura 20

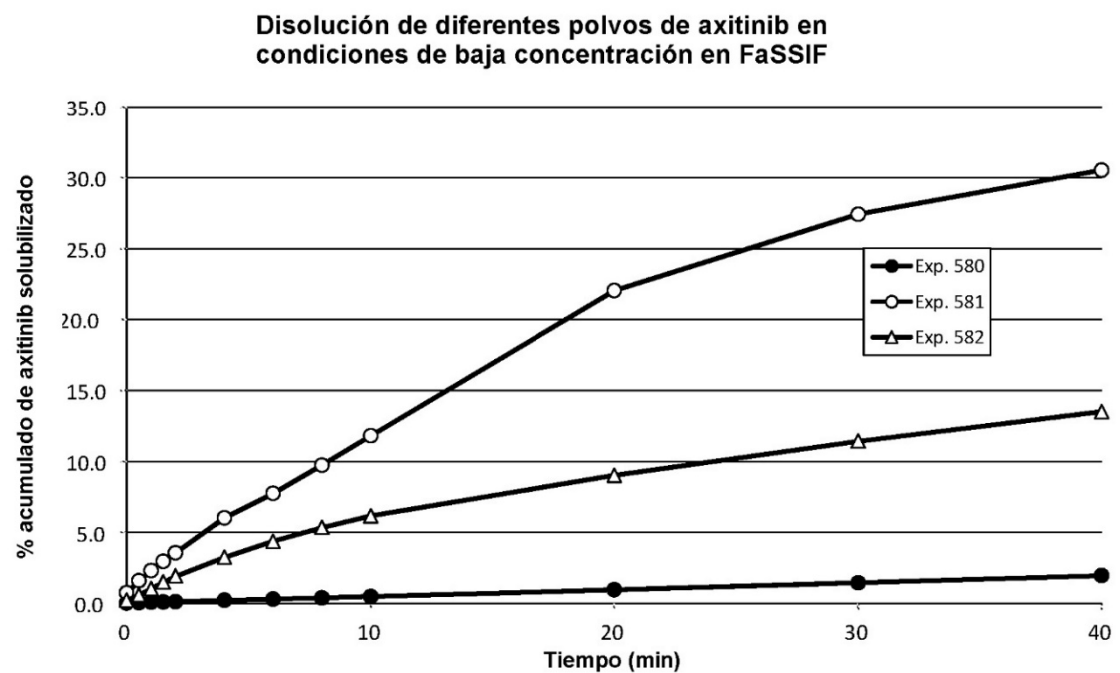


Figura 21

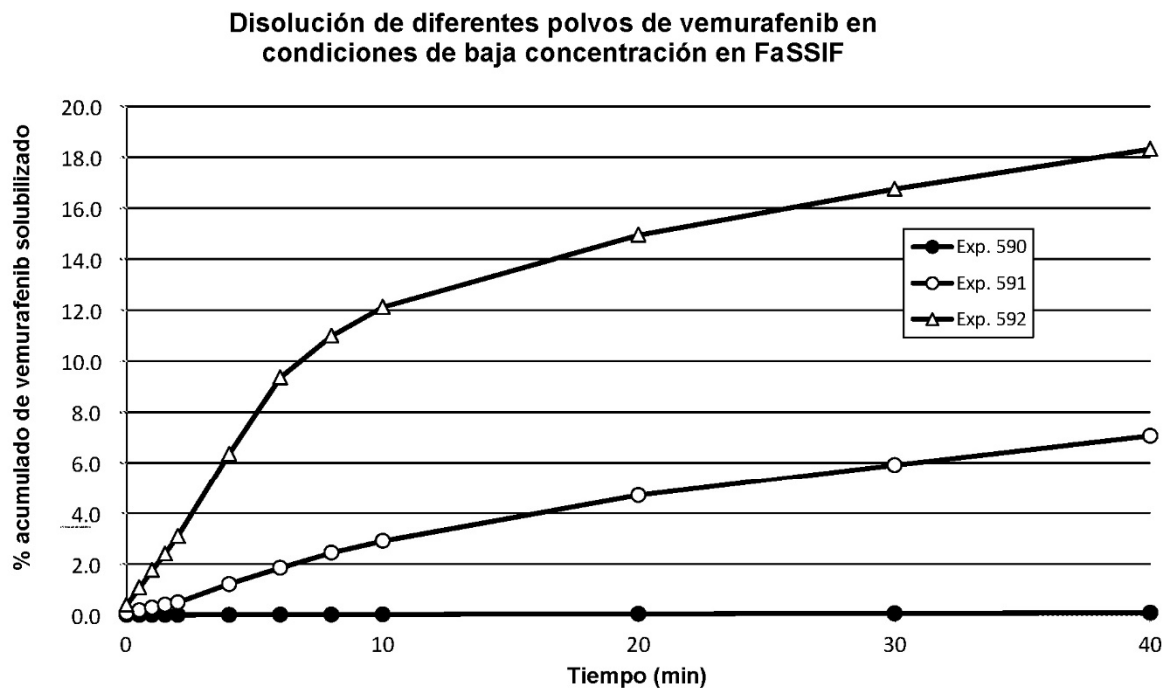


Figura 22

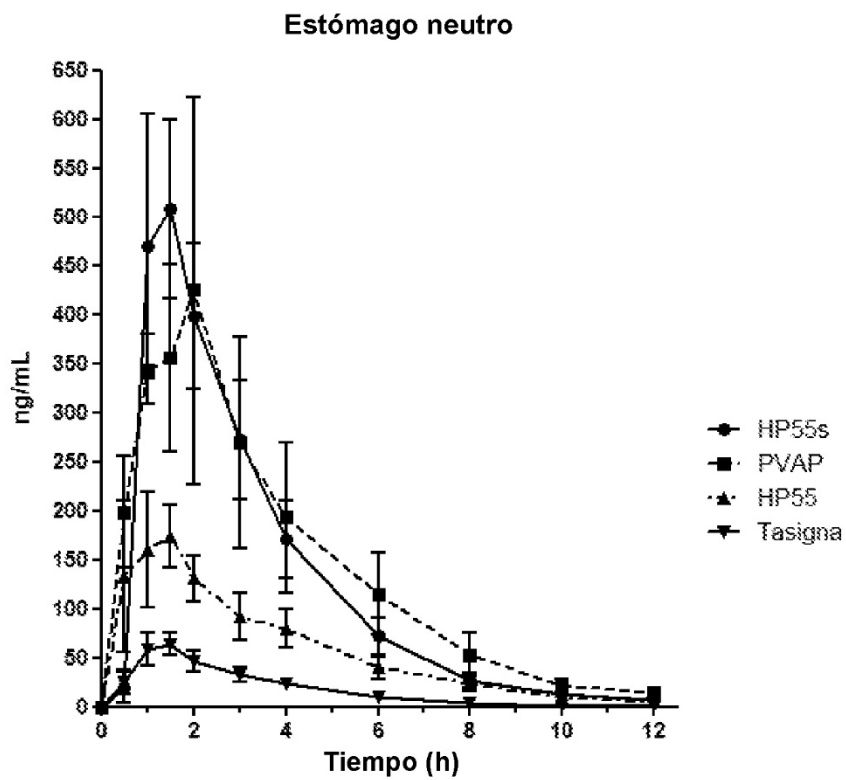


Figura 23

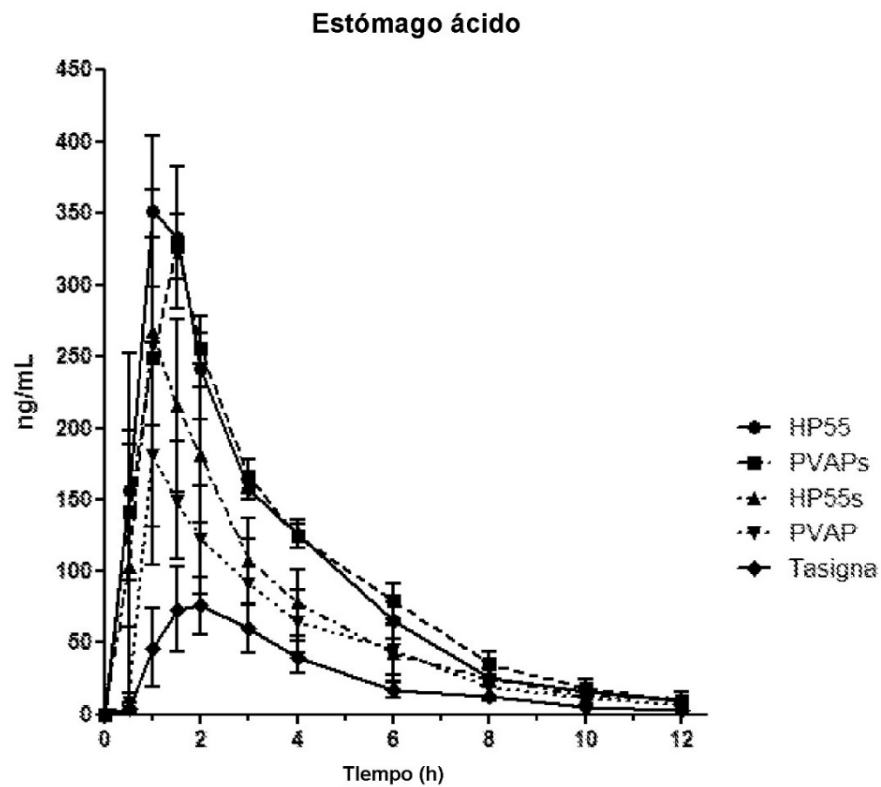


Figura 24

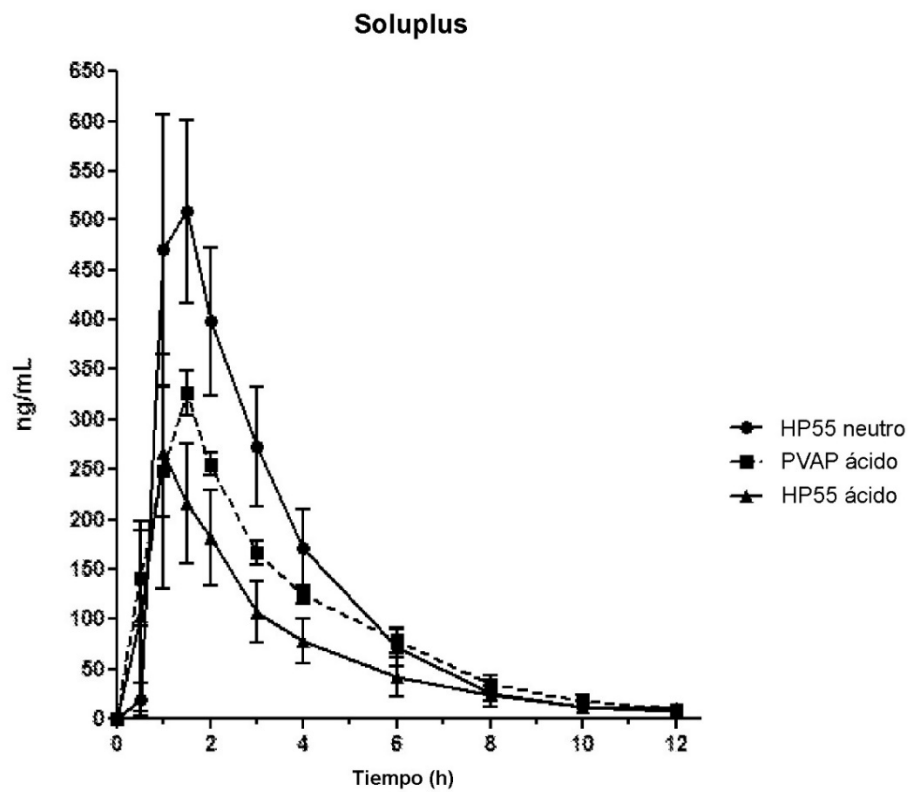


Figura 25

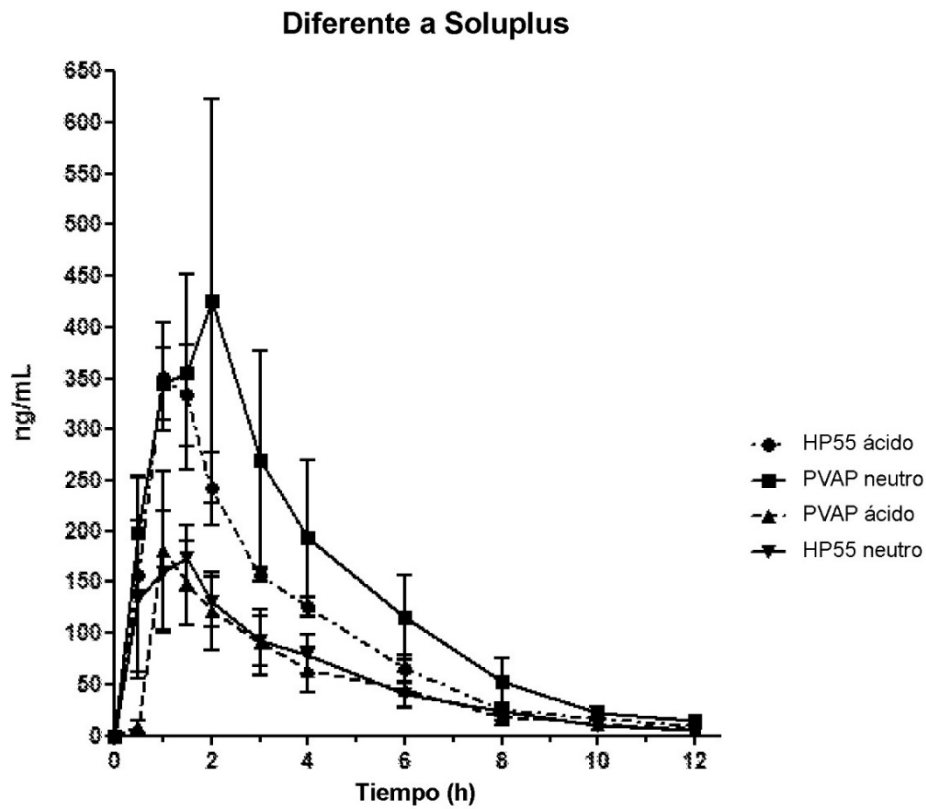


Figura 26

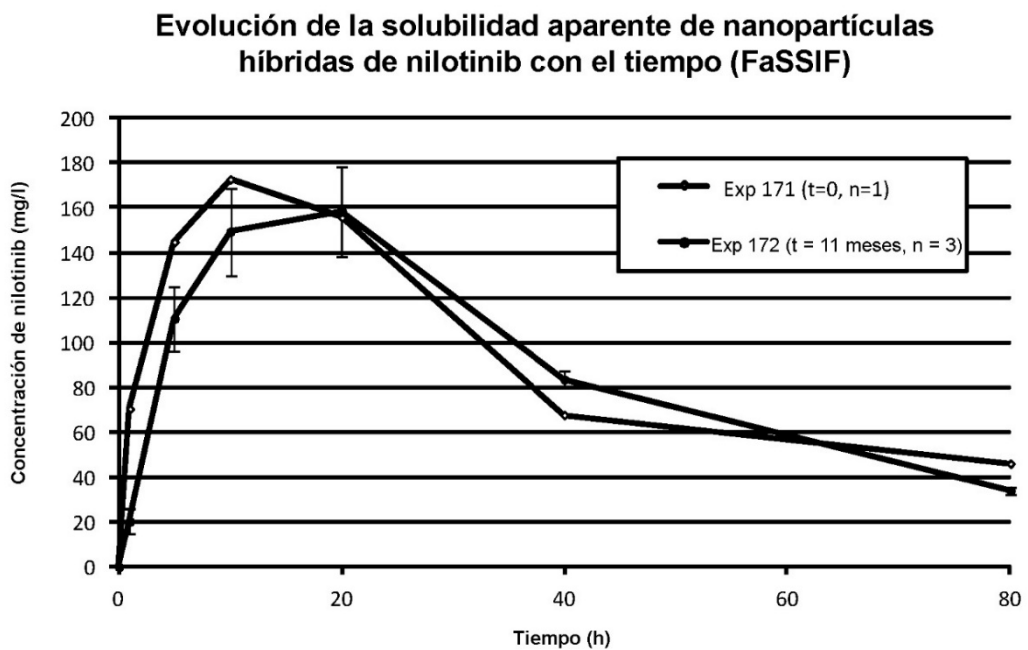


Figura 27

