



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 334 012**

⑮ Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **01982358 .2**

⑯ Fecha de presentación : **26.09.2001**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1366040**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **03.12.2003**

⑭ Título: **Forma amorfa del inhibidor del ciclo celular.**

⑯ Prioridad: **03.10.2000 US 237563 P**

⑮ Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.03.2010

⑯ Inventor/es: **Albano, Antonio, A.;**
Phuapradit, Wantanee;
Sandhu, Harpreet, K. y
Shah, Navnit Hargovindas

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.03.2010

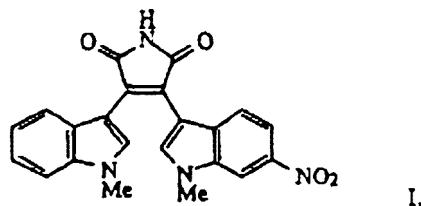
⑯ Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

Forma amorfa del inhibidor del ciclo celular.

- 5 La presente invención proporciona una forma farmacéuticamente activa amorfa, de un compuesto de fórmula I



que está libre de polímeros iónicos. Este compuesto también es conocido como 3-(1-metil-3-indolil)-4-(1-metil-6-nitro-3-indolil)-1H-pirrol-2,5-diona. Esta invención además proporciona un proceso para hacer la forma amorfa del compuesto de fórmula I, así como también composiciones farmacéuticas que incluyen dicho compuesto.

20 Se conoce una forma cristalina del compuesto de fórmula I. Véase, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos N° Re. 36.736. Esta forma cristalina tiene un punto de fusión de aproximadamente 285°C (Id. Columna 22, líneas 5-6). Este compuesto pertenece a una nueva clase de inhibidores del ciclo celular e inductores de apoptosis que tienen potente actividad terapéutica anticancerígena, en particular en tumores sólidos tales como cánceres colorrectal, de mama y de pulmón de célula no pequeña. Véase, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos N° 6.048.887 y EP 0 988.863. En su forma cristalina previamente conocida, el compuesto de fórmula I tiene solubilidad acuosa relativamente baja (< 10 µg/ml) a pH fisiológico (que varían desde 1,5-8,0), y en consecuencia, biodisponibilidad menos que óptima (menos de 5% en perros). Como éste un compuesto terapéuticamente activo, es por lo tanto deseable obtener una forma del compuesto de fórmula I que tenga solubilidad/índice de disolución y biodisponibilidad mejorados.

35 La biodisponibilidad de un compuesto terapéuticamente activo en general se determina por (i) la solubilidad/índice de disolución del compuesto, y (ii) el coeficiente de partición/permeabilidad del compuesto a través de la membrana gastrointestinal de un sujeto. La principal causa del pobre biodisponibilidad de un compuesto terapéuticamente activo habitualmente es la pobre solubilidad/índice de disolución de dicho compuesto. La pobre biodisponibilidad a menudo también es acompañada por altos niveles sanguíneos del paciente variables y efectos terapéuticos/dosis impredecibles debido a la absorción errática del fármaco por el paciente.

40 Se pueden usar varias técnicas para mejorar la biodisponibilidad de compuestos terapéuticamente activos que tiene solubilidad acuosa relativamente baja. Estas técnicas se discuten en la Sección de Antecedentes de EP.988.863. Además en la EP 0988.863 se describe un novedoso proceso de acuerdo con el cual los compuestos terapéuticamente activos cristalinos que tienen solubilidades acuosas relativamente bajas se pueden tornar más biodisponibles al incorporarse o dispersarse en un polímero iónico.

45 Si bien la dispersión o incorporación de compuestos terapéuticamente activos que tienen solubilidades acuosas relativamente bajas, en polímeros iónicos usando ciertos métodos puede incrementar la biodisponibilidad de estos compuestos, estos métodos pueden ser molestos y llevar mucho tiempo. Dichos métodos también requieren que los compuestos terapéuticamente activos se suministren a un paciente en combinación con un polímero, lo que no siempre puede ser beneficioso o deseable. Por lo tanto es deseable desarrollar un proceso para hacer el compuesto de fórmula I en su forma amorfa, que no requiera la dispersión del compuesto en un polímero.

55 La invención se refiere a una forma amorfa del compuesto de fórmula I, que está exenta de polímeros iónicos en donde dicho compuesto mantiene su forma amorfa durante el almacenamiento bajo condiciones de almacenado y tiene una temperatura de transición vítreo de aproximadamente 112°C cuando se prueba utilizando Calorimetría de exploración diferencial dinámica. Esta forma amorfa (también referida como "de alta energía") del compuesto de fórmula I exhibe un índice de disolución más veloz y superior biodisponibilidad que la forma cristalina previamente conocida del compuesto. La biodisponibilidad de la forma amorfa del compuesto de esta invención es significativamente superior a la forma cristalina del compuesto, permitiendo así que la forma amorfa del compuesto sea utilizada en el tratamiento o terapia de tumores cancerosos.

60 Otro aspecto de la invención se refiere a compuesto amorfo, estable, de fórmula I, que permanece en forma amorfa estable durante un período de tiempo para permitir que el compuesto tenga un período de vida razonable (por ejemplo, dos (2) años a temperatura ambiente), independientemente de estabilizadores de forma tales como un polímero iónico.

65 Otro aspecto de la invención es un proceso para obtener el compuesto amorfo de alta energía de fórmula I.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula I, en forma amorfá libre de polímeros iónicos en donde dicho compuesto mantiene su condición amorfá durante el almacenamiento bajo condiciones de almacenaje y tiene temperatura de transición vítrea de aproximadamente 112°C cuando se prueba utilizando Calorimetría de escaneo diferencial dinámica.

5 La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de compuesto de fórmula I preparado de acuerdo con métodos previamente conocidos, que muestra la cristalinidad distintiva del compuesto.

10 La Figura 2 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de compuesto de fórmula I preparado de acuerdo con esta invención, que muestra las características amorfás del compuesto.

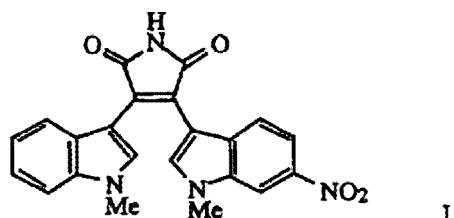
La Figura 3 es un termograma de calorimetría de escaneo diferencial del compuesto de fórmula I preparado de acuerdo con métodos previamente conocidos, que muestra un endotermo distintivo para el compuesto, evidenciando así que el compuesto está en forma cristalina.

15 15 La Figura 4 es un termograma de calorimetría de escaneo diferencial del compuesto de fórmula I preparado de acuerdo con esta invención, que muestra una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 112°C, exhibiendo así que el compuesto está en forma amorfá.

20 La Figura 5 es un patrón de difracción de rayos X de polvo de compuesto de fórmula I preparado de acuerdo con esta invención, que muestra que el compuesto permaneció en su forma amorfá, independientemente de estabilizadores de forma, aún cuando se expuso a condiciones de almacenamiento aceleradas (40°C/75% HR, recipiente de vidrio cerrado durante 6 meses).

25 La Figura 6 es el perfil de disolución de preparaciones que contienen compuesto de fórmula I producidos de acuerdo con métodos previamente conocidos (Ejemplo IIIA) y producidos de acuerdo con esta invención (Ejemplo IIA). Esta figura muestra que el compuesto de la presente invención (forma amorfá) es mucho más soluble que la forma cristalina del compuesto que estaba disponible anteriormente.

30 La presente invención proporciona una forma farmacéuticamente activa, amorfá, de alta energía, de un compuesto de fórmula I



45 Preparada de acuerdo con la presente invención, la forma amorfá del compuesto de fórmula I tiene muy alta biodisponibilidad (aproximadamente 15 veces más alta), comparada con la forma cristalina, permitiendo que el compuesto sea utilizado en un producto farmacéutico. No sólo la forma amorfá del compuesto exhibe un superior índice de disolución y biodisponibilidad como contraste a la forma cristalina, sino que debido a su alta temperatura de transición vítrea de aproximadamente 112°C, retiene sus propiedades amorfás independientemente de estabilizadores de forma.

50 La forma amorfá del compuesto I de acuerdo con la presente invención facilita significativamente el suministro a un paciente, de un compuesto farmacéuticamente activo, que en su forma cristalina, tiene solubilidad acuosa relativamente baja y pobre biodisponibilidad.

Como se usan en la presente, los siguientes términos tendrán los siguientes significados.

55 “Compuesto Amorfo” significa que el compuesto no exhibe un endotermo típico en un termograma de calorimetría de escaneo diferencial, y no tiene picos distintivos en un patrón de difracción de rayos X de polvo. Esta forma de un compuesto también es referida como la forma “de alta energía” del compuesto.

60 “Índice de Disolución” significa la velocidad con la cual un compuesto particular se disuelve en un medio de disolución particular.

65 “Estabilizadores de forma” son sustancias tales como polímeros iónicos que se pueden usar para inmovilizar un compuesto en una forma física particular (por ejemplo, forma amorfá), protegiendo así el compuesto contra factores ambientales (tales como por ejemplo, calor, humedad, etc.).

“Paciente” se refiere a un sujeto humano.

ES 2 334 012 T3

“Solubilidad acuosa relativamente baja” significa que un compuesto particular o forma del mismo tiene una solubilidad acuosa inferior a aproximadamente 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

5 “Compuesto sustancialmente libre de compuesto cristalino” significa que el compuesto no es más de aproximadamente 10% forma cristalina.

Métodos de Preparación de Compuesto Amorfo de fórmula I

10 La forma amorfa o de alta energía del compuesto de fórmula I se puede preparar con los siguientes métodos:

15 a) Secado por pulverización o liofilización: el compuesto de fórmula I, en una forma cristalina, se disuelve en un solvente orgánico. Los solventes orgánicos adecuados para este proceso incluyen etanol, metanol, acetona, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dietilenglicol, etil éter, glicofural, propilenglicato, tetrahidrofurano, polietilenglicoles y propilenglicoles. El solvente se separa luego mediante secado por pulverización o liofilización, produciendo compuesto amorfo de fórmula I.

20 b) Precipitación Controlada con Solvente: en una modalidad preferida de la invención, el compuesto cristalino de fórmula I se disuelve en un solvente orgánico. Los solventes orgánicos adecuados para este proceso incluyen aquellos citados anteriormente en a). El compuesto luego es precipitado, con preferencia en solución acuosa, y con preferencia a un pH donde el compuesto no es soluble. El precipitado resultante es compuesto amorfo de fórmula I, y puede ser recuperado con procedimientos conocidos por aquellos expertos en el arte, tales como, por ejemplo, por filtración, centrifugación y lavado, etc. El precipitado recuperado luego se seca (en el aire, en un horno, o en un vacío), y el sólido resultante puede ser adicionalmente procesado, tal como por molienda, pulverización o micronización a un polvo fino, por medios conocidos en el arte.

25 c) Fluido Supercrítico: el compuesto cristalino de fórmula I se disuelve en un fluido supercrítico tal como nitrógeno líquido o dióxido de carbono líquido (a presión y temperatura supercrítica). El fluido supercrítico luego es separado por evaporación, dejando el compuesto precipitado en forma amorfa. De manera alternativa, el compuesto de fórmula I se disuelve en un solvente orgánico como se describe anteriormente en a). Se usa un fluido supercrítico como un antisolvente para la extracción del solvente orgánico, haciendo que el compuesto se precipite en forma amorfa a partir del solvente orgánico.

30 d) Extrusión de Fusión Caliente: el compuesto cristalino de fórmula I es alimentado de manera continua a una extrusora con control de temperatura, que está establecida a diferentes gradientes de temperatura. Específicamente, el compuesto cristalino es extruido y fusionado en una extrusora de fusión caliente, seguido del enfriamiento abrupto hasta temperatura ambiente, lo que hace que el compuesto se solidifique o se precipite en forma amorfa. El producto extruido resultante puede luego ser molido a un polvo fino.

40 La forma amorfa del compuesto de fórmula I preparado de acuerdo con la presente invención luego se puede combinar con excipientes farmacéuticamente aceptables, para dar una preparación farmacéutica para administración a pacientes. Estos excipientes incluyen, pero sin limitación, portadores orgánicos o inorgánicos, rellenos, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, conservantes, agentes solubilizantes, estabilizadores, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes endulzantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, sales para variar la presión osmótica, amortiguadores, agentes de revestimiento, antioxidantes y agentes de liberación controlada, todos los cuales son conocidos en el arte.

50 Los productos resultantes de los métodos que se describen anteriormente a) a d) pueden ser adicionalmente procesados con medios conocidos en el arte para la incorporación en una formulación farmacéutica.

55 Esta invención además contempla preparaciones farmacéuticas que incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I en forma amorfa. Una cantidad terapéuticamente efectiva significa una cantidad, a dosificaciones tales y durante períodos de tiempo tales necesarios para lograr el resultado terapéutico deseado. Además, dicha cantidad debe ser una en la cual los efectos beneficiosos terapéuticos generales superen cualquier efecto colateral tóxico o indeseable. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto a menudo varía de acuerdo con el estado de la enfermedad, con la edad y el peso del sujeto que se trata. Por lo tanto, los regímenes de dosificación típicamente se ajustan a los requerimientos individuales en cada caso particular, y se encuentran dentro de la especialización del ante.

60 La dosis diaria apropiada de compuesto I en forma amorfa para administración oral a un humano adulto que pesa aproximadamente 70 Kg. es desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.500 mg, con preferencia desde aproximadamente 400 mg a aproximadamente 800 mg, si bien el límite superior puede excederse cuando esté indicado. La dosificación oral diaria se puede administrar como una dosis individual o en dosis divididas, o para la administración parenteral, se puede suministrar como una infusión continua.

65 Esta invención también contempla un proceso para la preparación de compuesto amorfo de fórmula I, sin dispersar el compuesto en un polímero iónico.

La invención contempla un proceso para la preparación de compuesto de fórmula I en donde (a) el compuesto cristalino de fórmula I se disuelve en un solvente orgánico, (b) el compuesto amorfo deseado de fórmula I se precipita de la solución de la etapa (a); y se recupera dicho compuesto en forma amorfa.

- 5 Con preferencia, el solvente orgánico utilizado en el proceso anterior se selecciona entre el grupo que consiste de etanol, metanol, acetona, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona dietilenglicol etil éter, glicofural, propilencarbonato, tetrahidrofurano, polietilenglicoles y propilenglicoles. Con más preferencia, el solvente es dimetilacetamida.
- 10 Con preferencia, la precipitación se efectúa agregando la solución del paso (a) a una solución acuosa fría.
- Con preferencia, en el proceso anterior de la presente invención, la temperatura de la solución acuosa es desde aproximadamente 2°C a aproximadamente 10°C, y su pH es uno en el que el compuesto de fórmula I en forma amorfa no es soluble. Con preferencia, el pH de la solución acuosa es desde aproximadamente 2 a aproximadamente 7.
- 15 La presente invención contempla además otro proceso para la preparación de compuesto de fórmula I, en donde un compuesto de fórmula I en forma cristalina es disuelto en un solvente orgánico; y el solvente orgánico es separado. El solvente orgánico se puede separar mediante secado por pulverización o por liofilización; y se recupera dicho compuesto en forma amorfa.
- 20 Con preferencia el solvente orgánico se selecciona entre el grupo que consiste de etanol, metanol, acetona, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetil-formamida, N-metilpirrolidona, dietilenglicol etil éter, glicofural, propilencarbonato, tetrahidrofurano, polietilenglicoles y propilenglicoles. Con más preferencia, el solvente orgánico es separado.
- 25 La presente invención se refiere también a un proceso para la preparación del compuesto de fórmula I en donde un compuesto cristalino de fórmula I es disuelto en un fluido supercrítico; y el fluido supercrítico es separado; y dicho compuesto se recupera en forma amorfa.
- 30 Con preferencia, el fluido supercrítico es nitrógeno líquido o dióxido de carbono líquido.
- La presente invención se refiere también a un proceso para la preparación de compuesto de fórmula I en donde el compuesto cristalino de fórmula I se disuelve en un solvente orgánico; y el solvente orgánico de la solución es extraído con un fluido supercrítico como nitrógeno líquido o dióxido de carbono líquido.
- 35 La presente invención se refiere también a un proceso para la preparación de compuesto de fórmula I en donde un compuesto cristalino de fórmula I se expone de manera continua a una extrusora con control de temperatura (extrusora de fusión caliente), que está establecida a diferentes gradientes de temperatura y el producto extruido es rápidamente enfriado; y dicho compuesto se recupera en forma amorfa.
- 40 La presente invención además proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un portador farmacéutico, para el tratamiento de tumores. Con preferencia esta composición farmacéutica está libre de estabilizadores de forma.
- 45 Con preferencia, esta composición farmacéutica está exenta de polímeros iónicos.
- Finalmente, la presente invención proporciona el uso de compuesto de fórmula I para la fabricación de medicamento para el tratamiento de tumores.
- 50 Los siguientes ejemplos ilustran métodos para obtener el compuesto amorfo de la presente invención, así como también preparaciones farmacéuticas que incorporan dicho compuesto amorfo. Estos ejemplos ilustran la presente invención, y no tienen la intención de limitarlo.
- 55 **Ejemplos**
- Ejemplo I
- Preparación General de Compuesto Amorfo*
- 60 Se disolvió compuesto cristalino de formula I en dimetilacetamida. La solución resultante se agregó luego lentamente a solución acuosa fría (2°-10°C) a pH 2,7. Esto hizo que el compuesto se precipitara como compuesto amorfo. El precipitado se lavó varias veces con agua fría (2°-10°C) hasta que la dimetilacetamida residual estuvo por debajo de 0,3%. El precipitado fue secado y molido al tamaño de partícula deseable.
- 65

ES 2 334 012 T3

Ejemplo II

Preparación de Preparaciones Farmacéuticas que incluyen compuesto Amorfo de fórmula I

- 5 La forma en polvo del compuesto amorfo preparado de acuerdo con el Ejemplo I anterior fue luego incorporada con varios excipientes farmacéuticas para dar las siguientes formulaciones farmacéuticas:

Ejemplo IIA

	<u>Formulación</u>	<u>% p/p</u>
15	Compuesto Amorfo de Fórmula I	50
	Lactosa Anhidra	50

Método de Preparación de Formulación

- 20 1. El compuesto amorfo de fórmula I (con un tamaño de partícula medio de 8 micrones, como es determinado por un instrumento de diseminación de luz láser), que se preparó de acuerdo con el Ejemplo I, se mezcló con lactosa anhidra en una mezcladora durante 10 minutos.
- 25 2. La forma combinada de polvo resultante de la Etapa 1 fue encapsulada en una cápsula.

Ejemplo IIB

	<u>Formulación</u>	<u>% p/p</u>
35	Compuesto Amorfo de Fórmula I	50
	Methocel K100LV	40
40	Celulosa Microcristalina	7
	Talco	2
45	Estearato de Magnesio	1

Método de Preparación de Formulación

- 50 1. El compuesto amorfo de fórmula I (con un tamaño de partícula medio de 8 micrones, como es determinado por un instrumento de diseminación de luz láser), que se preparó de acuerdo con el Ejemplo I, se mezcló con Methocel K100LV (hidroxipropil metilcelulosa; Dow Chemicals, MI) en una mezcladora durante 10 minutos.
- 55 2. La mezcla de polvo de la Etapa 1 fue granulada con agua purificada, hasta que se obtuvo una granulación uniforme.
3. La granulación de la Etapa 2 se secó en un horno a 50°C hasta que el contenido de humedad fue inferior al 2%, como es determinado por una pérdida en un aparato de secado que opera a 90°C.
- 60 4. La granulación secada de la Etapa 3 fue molida a un polvo fino.
5. La granulación molida de la Etapa 4 fue combinada con celulosa microcristalina, talco y estearato de magnesio, durante 5 minutos.
- 65 6. La combinación en polvo de la Etapa 5 fue comprimida a un comprimido, usando una prensa para comprimidos.

ES 2 334 012 T3

Ejemplo IIC

	<u>Formulación</u>	<u>% p/p</u>
5	Compuesto Amorfo de Fórmula I	50
10	Almidón de Maíz	10
15	Lactosa	39
	Talco	1

Método de Preparación de Formulación

1. El compuesto amorfo de fórmula I (con un tamaño de partícula medio de 8 micrones, como es determinado por un instrumento de diseminación de luz láser), que se preparó de acuerdo con el Ejemplo I, se mezcló con almidón de maíz, lactosa y talco durante 10 minutos.

2. La combinación en polvo de la Etapa 1 fue encapsulada en una cápsula.

Ejemplo IID

	<u>Formulación</u>	<u>% p/p</u>
30	Compuesto Amorfo de Fórmula I	50
35	Klucel LF	45
40	Talco	3
	Estearato de Magnesio	2

Método de Preparación de Formulación

1. El compuesto amorfo de fórmula I (con un tamaño de partícula medio de 8 micrones, como es determinado por un instrumento de diseminación de luz láser), que se preparó de acuerdo con el Ejemplo I, se mezcló con Klucel LF (hidroxipropil celulosa; Hercules Inc., NJ) en un mezcladora durante 10 minutos.

2. La mezcla de polvo de la Etapa 1 fue granulada, con agua purificada, hasta que se obtuvo una granulación uniforme.

3. La granulación de la Etapa 2 se secó en un horno a 50°C hasta que el contenido de humedad fue inferior al 2%, como es determinado por una pérdida en un aparato de secado que opera a 90°C.

4. La granulación secada de la Etapa 3 fue molida a un polvo fino.

5. La granulación molida de la Etapa 4 fue combinada con talco y estearato de magnesio, durante 5 minutos.

6. La combinación en polvo de la Etapa 5 fue comprimida para obtener un comprimido, usando una prensa para comprimidos.

60

65

ES 2 334 012 T3

Ejemplo III

Preparación de Formulaciones Farmacéuticas que incluyen Compuesto Cristalino de fórmula I

5 Ejemplo IIIA

	<u>Formulación</u>	<u>% p/p</u>
10	Compuesto cristalino de Fórmula I	50
	Lactosa Anhidra	50

15

Método de Preparación de Formulación

20 El compuesto cristalino de fórmula I (con un tamaño de partícula medio de 9 micrones, determinado por un instrumento de diseminación de luz láser), que se preparó de acuerdo con los métodos enseñados en la Patente de los Estados Unidos RE 36.736, se mezcló con lactosa anhidra en una mezcladora durante 10 minutos.

Ejemplo IIIB

	<u>Formulación</u>	<u>% p/p</u>
30	Compuesto Cristalino de Fórmula I (micronizado)	4
	Methocel K3	4
35	Agua Purificada	92

Método de Preparación de Formulación

40 1. Se dispersó Methocel K3 (hidroxipropil metilcelulosa; Dow Chemicals, MI) en una porción de agua purificada, a una concentración de 20% p/p, y se mezcló bien hasta que se obtuvo una dispersión uniforme.

45 2. El compuesto cristalino de fórmula I (con un tamaño de partícula medio de 5 micrones y preparado de acuerdo con los métodos enseñados en la Patente de los Estados Unidos RE 36.736) se agregó a la dispersión de la Etapa 1, y se mezcló bien hasta que se obtuvo una suspensión uniforme.

3. Se agregó el resto de agua purificada a la suspensión de la Etapa 2, y se mezcló bien.

50 Ejemplo IIIC

	<u>Formulación</u>	<u>% p/p</u>
55	Compuesto Cristalino de Fórmula I (nanonizado)	4
	Methocel K3	4
60	Agua Purificada	92

Método de Preparación de Formulación

65 1. Se dispersó Methocel K3 (hidroxipropil metilcelulosa; Do2 Chemicals, MI) en agua purificada, a una concentración de 20% p/p y se mezcló bien hasta que se obtuvo una dispersión uniforme.

ES 2 334 012 T3

2. El compuesto cristalino de fórmula I con un tamaño de partícula medio de 5 micrones, y preparado de acuerdo con los métodos enseñados en la Patente de los Estados Unidos RE 36.736) se agregó a la dispersión de la Etapa 1, y se mezcló bien hasta que se obtuvo una suspensión uniforme.

5 3. La suspensión de la Etapa 2 se pasó a través de un DYNOMIL que contenía cuentas de vidrio (con un diámetro medio de 0,2-0,5 mm) como un medio de molienda, para lograr un tamaño de partícula medio de compuesto de fórmula I en el rango de 330-400 nm.

10 Ejemplo IV

Comparación de Propiedades Físicas de Compuesto de Fórmula I Amorfo y Cristalino

15 Se condujeron varios tests para comparar el compuesto cristalino de fórmula I preparado de acuerdo con los métodos enseñados en la Patente de los Estados Unidos RE 36.736, con compuesto amorfo de fórmula I de acuerdo con la presente invención. Los parámetros comparados incluyen cristalinidad, temperatura de transición vítreo, índice de disolución y biodisponibilidad. Los resultados de las comparaciones se describen a continuación y se representan en las Figuras adjuntas.

20 Como se muestra en el patrón de difracción de rayos X de polvo en la Figura 1, el compuesto de fórmula I preparado de acuerdo con los métodos enseñados en la Patente de los Estados Unidos RE 36.736, exhibió cristalinidad distintiva.

25 Como se muestra por el patrón de difracción de rayos X de polvo en la Figura 2, el compuesto de fórmula I, que es preparado con los métodos enseñados en la presente, es distintivamente amorfo.

25 Como se muestra por un termograma de calorimetría de escaneo diferencial en la Figura 3, el compuesto de fórmula I preparado de acuerdo con los métodos enseñados en la Patente de los Estados Unidos RE 36.736, tiene un endotermo distintivo a una temperatura de 287°C, y en consecuencia es cristalino.

30 Como se muestra por un termograma de calorimetría de escaneo diferencial en la Figura 4, el compuesto de fórmula I preparado de acuerdo con los métodos enseñados en la presente, tiene una temperatura de transición vítreo de aproximadamente 112°C y en consecuencia es amorfo.

35 Como se muestra por el patrón de difracción de rayos X de polvo en la Figura 5, el compuesto amorfo de fórmula I preparado de acuerdo con los métodos que se enseñan en la presente, mantuvo sus propiedades amorfas aún bajo condiciones de almacenamiento aceleradas. Esto significa que el compuesto preparado de acuerdo con esta invención es estable y adecuado para incorporación en formulaciones farmacéuticas.

40 La formulación del Ejemplo IIIA que contiene compuesto cristalino de fórmula I (Ejemplo IIIA) y la formulación de (Ejemplo IIA) que contiene compuesto amorfo de fórmula I se evaluaron para determinar la disolución por medio de un método de disolución de dos etapas (dos medios de disolución). En la Etapa I, se usaron 300 ml de agua desionizada a $37^\circ \pm 0,5^\circ\text{C}$, usando paletas a 75 rpm. En la Etapa I, 600 ml de Sulfato de Laurilo Sódico al 6% p/v en tampón de fosfato 0,015 M, pH 6,8, equilibrado a $37^\circ \pm 0,5^\circ\text{C}$, se agregaron cuidadosamente al recipiente de disolución 25 minutos después de que se inició la disolución de la Etapa I. Se tomaron alícuotas de muestra a diferentes intervalos de tiempo, y se analizaron por espectrofotometría de UV.

45 Como se muestra en la Figura 6, los resultados de la evaluación de disolución anterior indican claramente que el perfil de disolución de la preparación que contiene compuesto amorfo de fórmula I (Ejemplo IIA) fue más rápido y más completo que el de la preparación que contiene compuesto cristalino de fórmula I (Ejemplo IIIA).

50 Adicionalmente, las preparaciones que contienen compuesto cristalino de fórmula I (Ejemplo IIIB y IIIC) y compuesto amorfo de fórmula I (Ejemplo IIA) se evaluaron para determinar la biodisponibilidad en perros sabueso con peso corporal de aproximadamente 10 Kg. Se suministró a cada perro una formulación que contenía 90 mg de compuesto de fórmula I. Se recolectaron muestras desangre de cada perro antes de la dosificación (0 h), y a 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36 y 48 horas después de la dosificación. Se usó EDTA como un anticoagulante. Cada muestra de plasma se separó después de centrifugación fría y se congeló en un recipiente color ámbar, a un mínimo de -60°C antes del análisis. El compuesto de fórmula I fue extraído de plasma, y se determinó la concentración de plasma de compuesto de fórmula I, usando un ensayo Turbulonspray LC-MS/MS de ión positivo [HPLC usando sistema HP1199 LC, Hewlett-Packard, Inc. (Agilent technologies, Wilmington, DE) y Espectrómetro de Masa usando PE-Sciex API-3+ (Perkin-Elmer Instruments, Wilton, CT), modo Ionización: Turbulonspray, 500C, ión positivo]. El rango de calibración fue 1 a 1.000 ng/ml usando una muestra de plasma de 100 μl .

55 Los parámetros farmacocinéticos sin compartimientos estimados fueron la concentración de plasma máxima (Cmax), el tiempo para lograr la Cmax (Tmax) el área bajo la curva de concentración de plasma-tiempo (AUC_{0-∞}) desde tiempo cero a infinidad, Cmax normalizada de dosis (mg/kg) (Cmax/dosis) y ASUC normalizada de dosis (AUC/dosis) para compuesto de fórmula I. La Cmax y Tmax observados se tomaron directamente del perfil de concentración-tiempo para el animal individual. El AUC_{0-∞}, se calculó usando la regla trapezial lineal de WinNonline™ (Edición Profesional versión 1,5, Pharsight Corporation, Mountain View, CA).

ES 2 334 012 T3

Los resultados de esta evaluación de biodisponibilidad se proporcionan en la Tabla I a continuación. Los datos expuestos en la Tabla I muestra que la biodisponibilidad en perros, del compuesto de fórmula I en forma amorfa (Ejemplo IIA) es significativamente superior que cuando se administra la forma cristalina del compuesto (Ejemplos IIIB y IIIC) a los animales, en forma de dosificación convencionales (Tales como suspensiones micronizadas y nanonizadas).

5

TABLA I

Farmacocinética de Compuesto de Fórmula I en Perros¹ después de la Administración de Dosis Orales Individuales (10 mg/kg)

	Formulación	AUC _{0-∞} /Dosis (ng.h/ml) /	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/ml)	% Biodisponi- bility ²
15	Suspensión de compuesto I cristalino micronizado (Ejemplo IIIB)	29,5 ± 8,3	1,0 ± 0,0	55 ± 17	4
20	Suspensión de compuesto I cristalino nanonizado (Ejemplo IIIC)	86,1 ± 13,7	1,5 ± 0,6	142±53	11
25	Compuesto amorfo Lactosa Anhidra (Ejemplo IIA)	468 ± 87	3,4 ± 1,9	874±452	61
30	Formulación IV	766 ± 82	N/A ³	N/A ³	100
35					
40					
45					

- 50 1. N = 4, 2 machos y 2 hembras con un diseño paralelo.
 2. Cuando se compara con la formulación IV
 55 3. No disponible

60 Si bien las composiciones y métodos de esta invención se han descrito en términos de realizaciones preferidas, será evidente para aquellos expertos en el arte que pueden hacerse variaciones sin alejarse del concepto, espíritu y alcance de la invención.

65

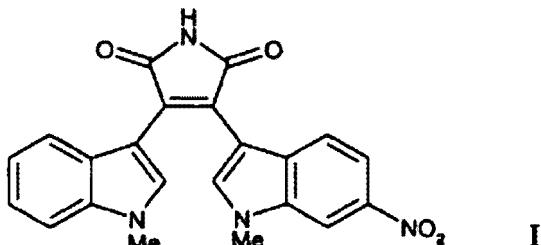
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula

5

10

15



en forma amorfá libre de polímeros iónicos en donde dicho compuesto mantiene su forma amorfá durante el almacenamiento bajo condiciones de almacenaje y tiene temperatura de transición vítreo de aproximadamente 112°C cuando se prueba utilizando Calorimetría de escaneo diferencial dinámica.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que exhibe un patrón de difracción de rayos X como se muestra en la figura 2.

25 3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en donde el compuesto no es más de 10% forma cristalina.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que no exhibe un endotermo típico en un termograma calorímetro de escaneo diferencial.

30 5. Un proceso para la preparación del compuesto de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende:

(a) disolver compuesto cristalino de fórmula I en un solvente orgánico;

35 (b) precipitar el compuesto amorfó deseado de fórmula I dela solución de la etapa (a), y

(c) recuperar dicho compuesto en forma amorfá.

40 6. El proceso de la reivindicación 5, en donde el solvente orgánico utilizado en el paso (a) se selecciona entre el grupo que consiste de etanol, metanol, acetona, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dietilenglicol etil éter, glicofural, propilencarbonato, tetrahidrofurano, polietilenglicoles y propilen-glicoles.

45 7. El proceso de la reivindicación 5 ó 6, en donde el solvente orgánico utilizado en la etapa (a) es dimetilacetamida.

8. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 en donde la precipitación en la etapa (b) se efectúa agregando la solución de la etapa (a) a una solución acuosa fría.

50 9. El proceso cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en donde la temperatura de la solución acuosa se encuentra entre aproximadamente 2°C a aproximadamente 10°C.

10. El proceso de la reivindicación 5 a 8, en donde el pH de la solución acuosa es de 2 a 7 en el cual el compuesto de fórmula I en forma amorfá no es soluble.

55 11. Un proceso para la preparación de compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende:

(a) disolver un compuesto de fórmula I en forma cristalina en un solvente orgánico;

60 (b) separar el solvente orgánico; y

(c) recuperar dicho compuesto en forma amorfá.

65 12. El proceso de la reivindicación 12, en donde el solvente orgánico se selecciona entre el grupo que consiste de etanol, metanol, acetona, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dietilenglicol etil éter, glicofural, propilencarbonato, tetrahidrofurano, polietilenglicoles y propilen-glicoles.

ES 2 334 012 T3

13. El proceso de la reivindicación 11 ó 12, en donde el solvente orgánico se separa por secado por pulverización.

14. El proceso de la reivindicación 11 ó 12, en donde el solvente orgánico se separa por liofilización.

5 15. Un proceso para la preparación de compuesto cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende:

(a) disolver un compuesto cristalino de fórmula I en un fluido supercrítico;

10 (b) separar el fluido supercrítico; y

(c) recuperar dicho compuesto en forma amorfá.

15 16. El proceso de la reivindicación 15, en donde el fluido supercrítico es nitrógeno líquido o dióxido de carbono líquido.

17. Un proceso para la preparación de compuesto cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende:

(a) disolver un compuesto cristalino de fórmula I en un solvente orgánico;

20 (b) extraer el solvente orgánico de la solución resultante en la etapa (a) con un fluido supercrítico como nitrógeno líquido o dióxido de carbono líquido; y

(c) recuperar dicho compuesto en forma amorfá.

25

18. Un proceso para la preparación del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende:

30 (a) exponer de manera continua un compuesto cristalino de fórmula I, a una extrusora con control de temperatura (extrusora de fusión caliente) que está establecida a diferentes gradientes de temperatura;

(b) enfriar rápidamente el producto extruído de la etapa (a); y

(c) recuperar dicho compuesto en forma amorfá.

35

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un portador farmacéutico.

40 20. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, la cual está libre de estabilizadores de forma.

21. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 19 ó 20, que está libre de polímeros iónicos.

45 22. Un compuesto obtenible con un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 18.

23. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de tumores.

50

55

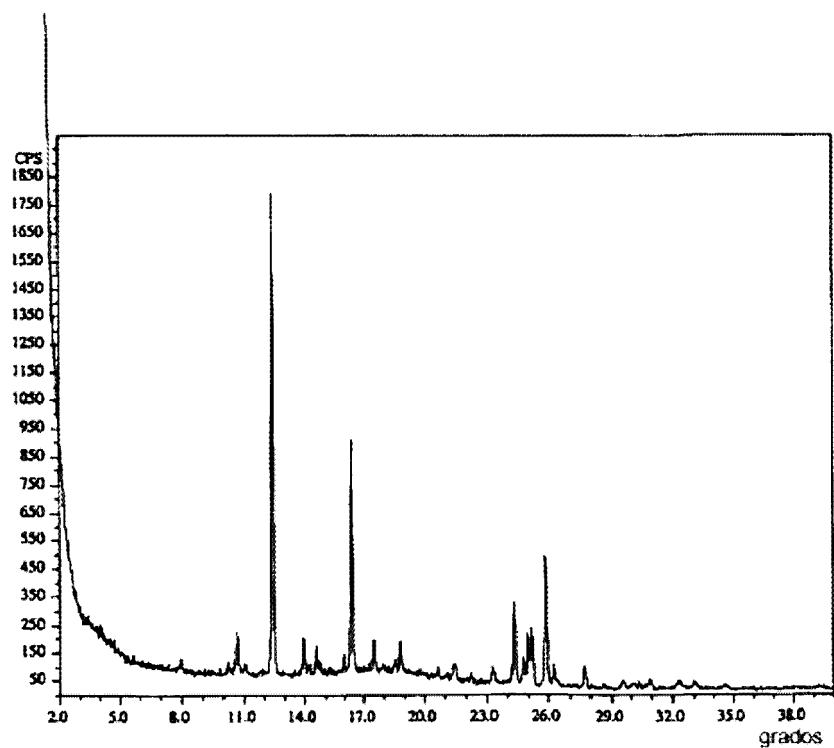
60

65

ES 2 334 012 T3

Patrón de difracción de rayos X del compuesto cristalino de fórmula I

Fig 1.



ES 2 334 012 T3

Fig. 2

Patrón de difracción de rayos X de polvo del compuesto de fórmula I preparado de conformidad con el invento

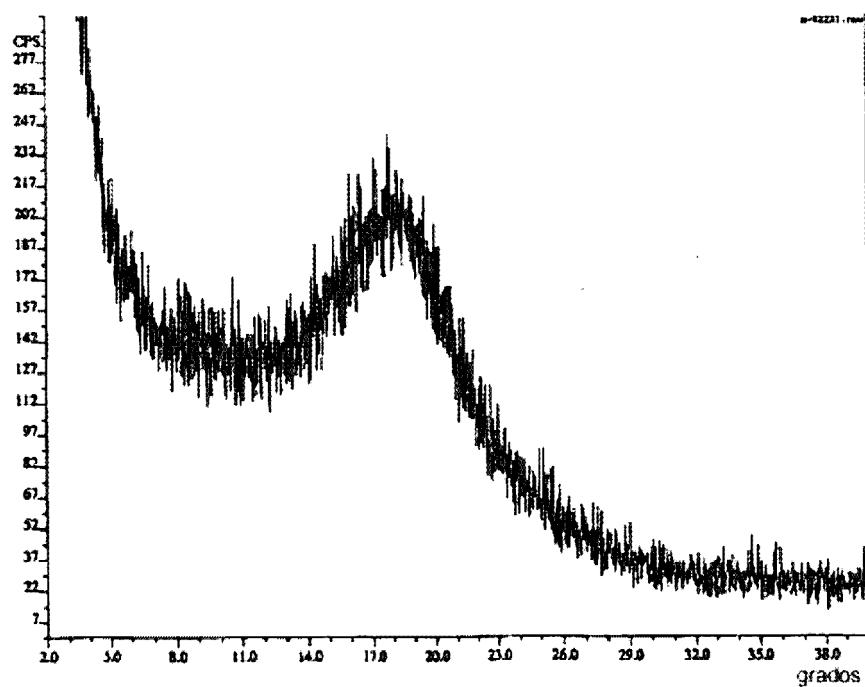


Fig. 3

Termograma de calorimetría diferencial del compuesto de fórmula I preparado de conformidad con métodos conocidos

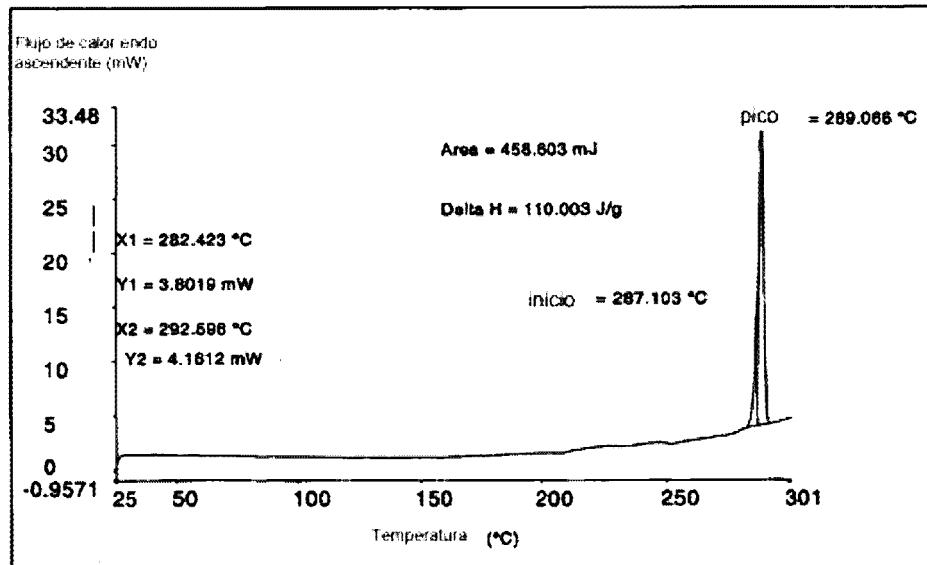
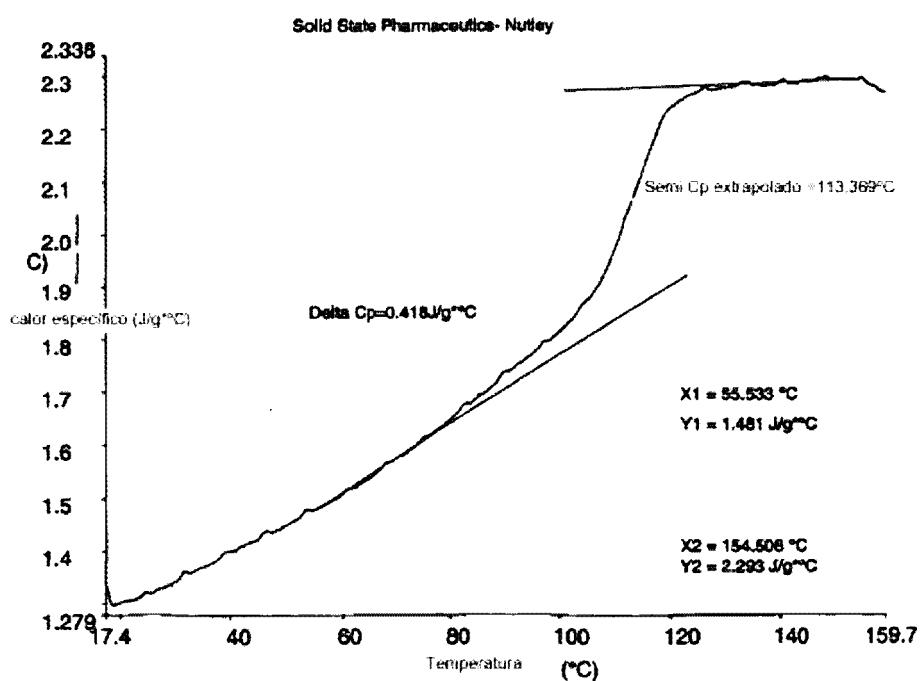


Fig. 4.

Termograma de calorimetría de escaneado diferencial dinámica del compuesto amorfo de fórmula I que muestra una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 112°C



ES 2 334 012 T3

Fig. 5.

Patrón de difracción de rayos X de polvo de forma de alta energía del compuesto de fórmula I después de almacenamiento bajo condiciones aceleradas (40°C/75%RH, 6 meses en vial de vidrio cerrado)

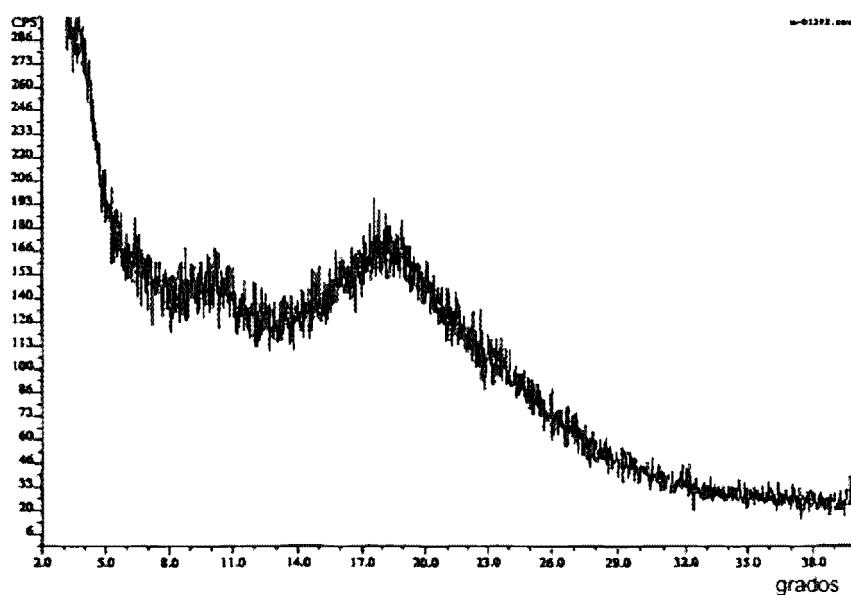


Fig. 6

Perfiles de disolución del compuesto amorfo de fórmula I (Producido de conformidad con el ejemplo II A) y del compuesto cristalino (producido de conformidad con el ejemplo IIIA)

