

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 803 577**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.08.2015 PCT/JP2015/072450**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.02.2016 WO16021707**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2015 E 15830197 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2020 EP 3178817**

54 Título: **Forma amorfa de compuesto tetracíclico**

30 Prioridad:

08.08.2014 JP 2014162899

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.01.2021

73 Titular/es:

**CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (100.0%)
5-1, Ukima 5-chome Kita-ku
Tokyo 115-8543, JP**

72 Inventor/es:

**SHIRAKI, KOJI;
NAKAYAMA, TADANOBU y
OTA, TOMOAKI**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 803 577 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

Forma amorfa de compuesto tetracíclico

Campo técnico

La presente invención se refiere a una dispersión sólida que contiene una forma amorfa de un compuesto tetracíclico específico que tiene actividad inhibidora sobre ALK.

Antecedentes de la técnica

La linfomaquinasa anaplásica (ALK) es una de las tirosinaquinasas receptoras pertenecientes a la familia de receptores de insulina (NPL 1 y NPL 2), y se ha informado que una anomalía en el gen ALK conduce a la producción de una quinasa anormal con el gen fusionado con otro gen.

Como enfermedades con anomalías de ALK, se conocen cáncer y metástasis de cáncer (NPL 1 y PTL 1), depresión y trastornos cognitivos (NPL 2). En consecuencia, la provisión de inhibidores de ALK dará como resultado agentes terapéuticos y profilácticos eficaces contra estas enfermedades.

Como compuestos que tienen actividad inhibidora sobre ALK, se conocen un compuesto representado por la fórmula (I) (nombre del compuesto: 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo) y similares (PTL 2, PTL 3 y PTL 4).

Dado que el compuesto es poco soluble o insoluble en agua, posiblemente no podría obtenerse una biodisponibilidad suficiente cuando se administrase el mismo por vía oral.

Lista de citas

Bibliografía de patentes

PTL 1: Patente Japonesa Abierta a la Inspección Pública Núm. 2009100783 (A)

PTL 2: Patente Japonesa Núm. 4588121

PTL 3: Patente Japonesa Núm. 4918630

PTL 4: Patente Japonesa Abierta a la Inspección Pública Núm. 2012-126711

Bibliografía no de patentes

NPL 1: Nature, vol. 448, págs. 561-566, 2007

NPL 2: Neuropsychopharmacology, vol. 33, págs. 685-700, 2008

Compendio de la invención

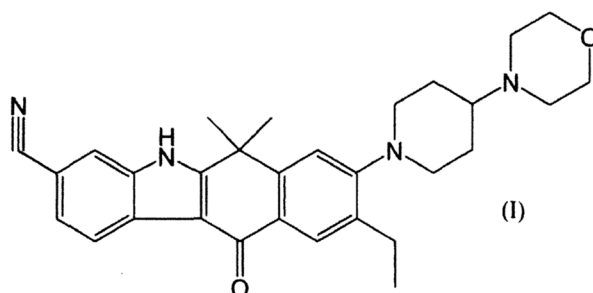
Problema técnico

Con respecto al problema antes mencionado, los presentes inventores encontraron, tal como resultado de estudios extensos, que las dispersiones sólidas que contienen una forma amorfa tienen estabilidades física y química y solubilidad excelentes del compuesto representado por la fórmula (I) que se define en esta memoria.

Solución al problema

Más específicamente, la presente invención es como sigue.

1. Una dispersión sólida que comprende: (i) una forma amorfa de un compuesto representado por la fórmula (I):



y (ii) un vehículo inerte, en donde el vehículo inerte es el polímero sólido copolímero de injerto

poli(vinilcaprolactama)-poli(acetato de vinilo)-polietilenglicol.

2. La dispersión sólida conforme al ítem1, en donde una ratio en peso de (i) la forma amorfa del compuesto representado por la fórmula (I), y (ii) el vehículo inerte es 9:1 a 1:9.

3. Un polvo, gránulos finos, gránulos, una tableta, o una cápsula que comprende la dispersión sólida conforme al ítem1.

5 Breve descripción de los dibujos

[Fig. 1] Fig. 1 es un gráfico que muestra el resultado de la medida por difracción de rayos X en polvo sobre una forma amorfa utilizada en la presente invención.

[Fig. 2] Fig. 2 es un gráfico que muestra el resultado de la medida por difracción de rayos X en polvo sobre cristales de forma I.

10 [Fig. 3] Fig. 3 es un gráfico que muestra el resultado de la medida por difracción de rayos X en polvo sobre cristales de forma II.

[Fig. 4] Fig. 4 es un gráfico que muestra el resultado de la medida por difracción de rayos X en polvo sobre cristales de forma III.

15 [Fig. 5] Fig. 5 es un gráfico que muestra el resultado de la medida por calorimetría diferencial de barrido (DSC) sobre la forma amorfa utilizada en la presente invención.

[Fig. 6] Fig. 6 muestra una micrografía de polarización de un compuesto A que se secó después de disolverse completamente en THF al 70% (concentración del compuesto A:14 mg/mL).

[Fig. 7] Fig. 7 muestra una micrografía de polarización del compuesto A que se secó después de disolverse completamente en THF al 80% (concentración del compuesto A:12 mg/mL).

20 [Fig. 8] Fig. 8 es un gráfico que muestra el resultado de la medida por difracción de rayos X en polvo sobre la forma amorfa y las dispersiones sólidas de la presente invención.

[Fig. 9] Fig. 9 es un gráfico que muestra el resultado de la medida por difracción de rayos X en polvo sobre formas amorfas y dispersiones sólidas que se han almacenado en condiciones de 40°C y 75% de HR durante 3 meses.

25 [Fig. 10] Fig. 10 es un gráfico que muestra el resultado de la medida por difracción de rayos X en polvo sobre formas amorfas y dispersiones sólidas que se han almacenado a 25°C durante 1 año.

[Fig. 11] Fig. 11 es un gráfico que muestra el resultado de un ensayo de disolución sobre las formas amorfas y las dispersiones sólidas de la presente invención.

[Fig. 12] Fig. 12 es un gráfico que compara los perfiles de elución de las formas amorfas y las dispersiones sólidas de la presente invención con un perfil de elución de una preparación farmacéutica cristalina de un hidrocloreuro.

30 Descripción de realizaciones

Una "forma amorfa" como se utiliza en la presente invención significa un estado de sustancias sólidas que no exhiben una estructura cristalina definida. La presencia o ausencia de una estructura cristalina puede examinarse midiendo la difracción de rayos X en polvo (XRPD) en las condiciones de medida que se dan más adelante. Las formas amorfas en la presente invención tienen un patrón de difracción que contiene un pico ancho y débil (halo) cuando su difracción de rayos X en polvo (XRPD) se midió en las condiciones de medida que se dan más adelante. El patrón de difracción se vuelve más distintivo cuando se compara con los de las formas cristalinas. Sustancias vítreas que no tienen estructura cristalina y son similares a los fluidos no cristalinos con una viscosidad muy alta se incluyen también en las formas amorfas utilizadas en la presente invención.

Condiciones de medida:

40 Instrumento de medición: X'Pert-Pro MPD (fabricado por PANalytical)

Objetivo: Cu

Voltaje del tubo: 45 kV

Corriente del tubo: 40 mA

Tamaño de paso: 0.02°

45 Eje de escaneo: 2θ

Tiempo de muestreo por paso: 43 s

Intervalo de escaneo: 3 a 40°

La presencia de las formas amorfas utilizadas en la presente invención puede examinarse utilizando una técnica bien conocida, tal como calorimetría diferencial de barrido (DSC), RMN sólida, difracción de rayos X (polvo), IR, NIR y espectroscopía Raman, opcionalmente por comparación de las mismas con una forma cristalina de un compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, o un solvato del compuesto o una sal del mismo cuando se mezclan aquéllas con la forma cristalina.

Específicamente, para formas amorfas de monohidrócloruro del compuesto representado por la fórmula (I), por ejemplo, se detecta un pico exotérmico mediante un análisis calorimetría diferencial de barrido entre aproximadamente 190°C y aproximadamente 230°C. El término "aproximadamente" significa $\pm 5^\circ\text{C}$, y preferiblemente $\pm 2^\circ\text{C}$. Dicho de otro modo, las formas amorfas utilizadas en la presente invención tienen una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 190-230°C. El término "aproximadamente" significa $\pm 5^\circ\text{C}$. Preferentemente, la temperatura de transición vítrea es aproximadamente 220-230°C.

Cuando se utiliza la difracción de rayos X en polvo, las formas cristalinas y amorfas pueden discriminarse fácilmente unas de otras dado que la primera exhibe un patrón de difracción que contiene un pico agudo, mientras que la segunda exhibe un patrón de difracción que contiene un pico relativamente ancho y débil ("halo") Fig. 1 muestra un ejemplo de un resultado de la medida por difracción de rayos X en polvo sobre una forma amorfa de un monohidrócloruro del compuesto representado por la fórmula (I).

Cuando se realiza la calorimetría diferencial de barrido, puede utilizarse un calorímetro diferencial de barrido, nitrógeno gaseoso como gas de purga, una tasa de aumento de temperatura de 10°C/min, otros dispositivos y diversos termogramas DSC, incluidas las condiciones. Las formas cristalinas y amorfas pueden discriminarse unas de otras dado que las formas cristalinas se caracterizan típicamente por un pico endotérmico/endotérmico de fusión agudo y las formas amorfas no exhiben un pico endotérmico específico que puede encontrarse en las formas cristalinas. Los expertos en la técnica pueden determinar así la presencia de una forma amorfa comparando los termogramas DSC entre la forma cristalina y la forma amorfa.

Algunas de las condiciones de medida de la calorimetría diferencial de barrido se dan más adelante.

Nombre del instrumento: calorímetro diferencial de barrido (DSC)

Modelo: Q200 (fabricado por TA Instruments)

Velocidad de calentamiento: 10°C/min. o 20°C/min.

Intervalo de temperatura de medición: 25°C a 350°C (en el caso de que la muestra contenga mucho disolvente residual, puede ser necesario un pretratamiento térmico a 25°C hasta 125°C o 25°C hasta 175°C).

Gas atmosférico: nitrógeno seco.

Caudal de gas atmosférico: 50 mL/min.

Celda: bandeja de aluminio (con agujeros)

Cantidad de muestra: 5 mg a 10 mg

Estándar de referencia: bandeja vacía

La forma amorfa utilizada en la presente invención puede encontrarse en una composición, en la cual la forma amorfa está mezclada con una o más formas cristalinas. La forma amorfa puede encontrarse en una composición en la cual la forma amorfa está mezclada con la forma cristalina en cualquier proporción de mezcla, tal como aproximadamente 1%, 2%, 3%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% o 99 % en peso o menos con relación a la composición completa.

El contenido de la forma cristalina contenida en la composición puede calcularse utilizando, por ejemplo, un método de difracción de rayos X en polvo.

Por otra parte, el contenido de la forma amorfa contenida en la composición puede calcularse utilizando, por ejemplo, DSC.

Ejemplos de formas cristalinas del compuesto representado por la fórmula (I) o sus sales incluyen formas cristalinas (cristales de forma I, II y III) de monohidrócloruro del compuesto representado por la fórmula (I).

Los cristales de forma I se caracterizan por tener un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos en ángulos de difracción (2θ) de 8.4°, 14.0°, 16.7°, 18.8° y 23.3°. Un ejemplo de un resultado de la medida por difracción de rayos X en polvo sobre los cristales de la forma I se muestra en Fig. 2, y ejemplos de picos en los patrones de difracción de rayos X en polvo de estos cristales se muestran en la Tabla 1. Los cristales de forma I pueden obtenerse añadiendo una solución que contiene el compuesto de la fórmula (I) gota a gota a una mezcla líquida de etanol y ácido clorhídrico, que contiene 1 equivalente molar o más de ácido clorhídrico con relación al compuesto de fórmula (I), mientras se mantiene la temperatura de la mezcla líquida a aproximadamente 35°C o mayor.

[Tabla 1]

Ángulo de difracción (2θ)		
3.5	20.2	28.8
8.0	20.5	29.5
8.4	21.0	29.9
8.7	21.5	30.8
11.0	21.8	31.3
11.9	22.1	31.8
12.1	22.3	31.9
14.0	22.6	32.6
15.1	22.9	33.1
15.6	23.3	33.2
16.1	24.1	33.8
16.4	24.8	34.7
16.7	25.4	35.3
17.1	25.7	35.5
17.5	26.1	36.4
18.2	26.9	36.6
18.8	27.7	37.5
19.0	27.9	38.8
19.1	28.2	39.4

5 Los cristales de forma II se caracterizan por tener un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos en ángulos de difracción (2θ) de 9.2°, 10.2°, 16.2°, 20.5° y 21.6°, y más específicamente en ángulos de difracción (2θ) de 9.2°, 10.2°, 16.2°, 17.5°, 19.5°, 20.5°, 21.6° y 22.8°. Un ejemplo de un resultado de la medida por difracción de rayos X en polvo sobre los cristales de forma II se muestra en Fig. 3, y ejemplos de picos en los patrones de difracción de rayos X en polvo de estos cristales se muestran en la Tabla 2. Los cristales de forma II pueden obtenerse por secado de los cristales de forma III descritos más adelante a aproximadamente 40°C a presión reducida.

[Tabla 2]

Ángulo de difracción (2θ)		
3.6	19.5	29.2
6.6	20.0	29.6
8.9	20.5	30.3
9.2	20.8	31.0
10.2	21.6	31.3
11.1	22.2	32.6
11.3	22.8	32.9
12.0	23.2	33.6
12.1	23.8	34.0
13.3	24.2	34.8
14.6	24.6	35.5
16.0	24.8	36.2
16.2	25.6	37.7
17.3	26.2	38.3
17.5	26.9	38.8
18.0	27.5	39.4
18.2	27.8	39.9
18.5	28.4	
18.8	28.9	

En una realización de la presente invención, los cristales de forma II son monohidratos. El monohidrato de esta memoria no está limitado específicamente con tal que el mismo sea un cristal que contenga establemente aprox. 1 equivalente de agua en ambientes (v.g., temperatura y humedad relativa) en los que se almacenan y utilizan fármacos generalmente.

- 5 Los cristales de forma III pueden obtenerse añadiendo gota a gota una solución que contiene el compuesto de fórmula (I) a una mezcla líquida de etanol y ácido clorhídrico, que contiene 1 equivalente molar o más de ácido clorhídrico con relación al compuesto de fórmula (I), mientras se mantiene la temperatura de la mezcla líquida a aproximadamente 15°C. Los cristales de forma III se caracterizan por tener un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos en ángulos de difracción (2θ) de 12.7°, 14.3°, 15.0°, 18.5° y 25.7°, y más específicamente en ángulos de difracción (2θ)
- 10 de 7.5°, 12.7°, 14.3°, 15.0°, 18.5°, 20.3°, 21.0° y 25.7°. Fig. 4 muestra un ejemplo de un resultado de la medida por difracción de rayos X en polvo sobre los cristales de forma III, y la Tabla 3 muestra ejemplos de picos en los patrones de difracción de rayos X en polvo de estos cristales.

[Tabla 3]

Ángulo de difracción (2θ)		
3.5	19.9	29.5
7.0	20.3	29.6
7.5	21.0	29.9
8.5	22.1	30.3
9.0	22.5	30.5
10.8	22.8	30.9
11.3	23.1	31.4
11.4	23.7	32.1
12.7	24.0	32.8
13.3	24.5	34.0
14.1	24.9	34.4
14.3	25.2	34.8
15.0	25.7	35.3
15.7	26.0	36.2
16.0	26.7	36.3
16.4	26.9	36.7
16.8	27.2	36.9
17.1	27.5	37.6
17.9	27.7	38.2
18.2	28.5	
18.5	28.8	
19.6	29.1	

- 15 El análisis de las formas cristalinas utilizando difracción de rayos X en polvo puede realizarse conforme a un método utilizado habitualmente, tal como el "método de difracción de rayos X en polvo" descrito, por ejemplo, en la Farmacopea Japonesa (edición 16ª). La misma forma cristalina se refiere típicamente a formas cristalinas cuyos ángulos de difracción 2θ coinciden entre sí con un error de $\pm 0.2^\circ$.

- 20 A continuación, se proporciona un ejemplo de condiciones de medida para un análisis de difracción de rayos X en polvo.

Instrumento de medición: X'Pert-Pro MPD (fabricado por PANalytical)

Objetivo: Cu

Voltaje del tubo: 45 kV

Corriente del tubo: 40 mA

- 25 Tamaño de paso: 0.02

Eje de escaneo: 2θ

Tiempo de muestreo por paso: 43 s

Intervalo de escaneo: 3 a 40°

El contenido de agua de los cristales puede medirse utilizando un método empleado habitualmente: por ejemplo, con un instrumento de sorción dinámica de vapor o mediante el método de Karl Fischer.

A continuación, se muestra un ejemplo de condiciones de medida para un instrumento de sorción dinámica de vapor.

Instrumento de sorción dinámica de vapor: DVS-1 (Surface Measurement Systems)

5 Temperatura: temperatura fija de aproximadamente 25°C

Gas atmosférico: nitrógeno seco

Velocidad de flujo de gas atmosférico: 200 sccm (mL/min.)

Tiempo mínimo de equilibración: 10 min.

Tiempo máximo de equilibración: 1200 min.

10 A continuación, se proporciona un ejemplo de condiciones de medida para la medida del contenido de agua utilizando un analizador Karl Fischer.

Método de análisis: método de titulación coulombimétrico

Analizador KF: medidor de humedad volumétrico, modelo KF-100 (fabricado por Mitsubishi Chemical Corporation)

Solución anódica: Aquamicon AX (fabricado por Mitsubishi Chemical Corporation)

15 Solución catódica: Aquamicon CXU (fabricado por Mitsubishi Chemical Corporation)

Ejemplos de las sales del compuesto representado por la fórmula (I) en la presente invención incluyen hidroclozuros, hidrobromuros, hidroyoduros, fosfatos, fosfonatos, sulfatos y sulfonatos tales como metanosulfonatos y p-toluenosulfonatos, carboxilatos tales como acetatos, citratos, malatos, tartratos, succinatos y salicilatos, o sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de magnesio y sales de calcio; y sales amónicas tales como sales de amonio, sales de alquilamonio, sales de dialquilamonio, sales de trialkilamonio y sales de tetraalkilamonio. Estas sales se producen por puesta en contacto el compuesto con un ácido o una base que puede utilizarse para la producción de fármacos.

20 Un solvato del compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo puede ser hidrato o no-hidrato. Ejemplos de no-hidratos del compuesto representado por la fórmula (I) o sus sales incluyen los solvatos con alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol y n-propanol) o dimetilformamida.

30 Las formas amorfas utilizadas en la presente invención tienen una solubilidad excelente y, por tanto, es de esperar que presenten una mejor capacidad de absorción en los cuerpos vivos, en particular, una mayor capacidad de absorción intestinal que las formas cristalinas convencionales. Por consiguiente, al utilizar una forma amorfa utilizada en la presente invención en lugar de una forma cristalina del compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo, puede reducirse la dosis diaria. Ello es útil para fármacos y fármacos, particularmente en formulaciones farmacéuticas orales.

35 Aunque las formas amorfas típicas cristalizan rápidamente y pueden plantear a veces un problema de estabilidad, las formas amorfas utilizadas en la presente invención apenas experimentan cristalización y, por tanto, son estables. Las formas amorfas utilizadas en la presente invención que, por tanto, tienen estabilidad superior, son ventajosas en términos de fabricación y suministro, así como de utilización de los productos con un nivel de calidad determinado como fármacos.

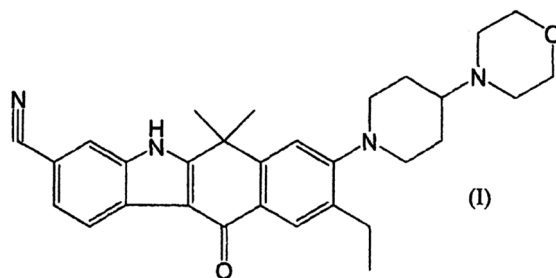
Las formas amorfas utilizadas en la presente invención pueden fabricarse utilizando secado por pulverización.

40 El "secado por pulverización" es un método para producir un polvo seco de un compuesto por atomización de una solución, suspensión o emulsión que contiene el compuesto, que se conoce como una "solución de alimentación", a gotas finas e inyección de las mismas en una corriente de aire caliente. La inyección de nebulización se conoce también como "pulverización" y como método para ello, son bien conocidas la pulverización centrífuga utilizando un disco giratorio y la pulverización a presión utilizando una tobera de presión.

45 El secado por pulverización puede realizarse conforme a un método utilizado habitualmente. Con el secado por pulverización, es posible producir formas amorfas estables y uniformes con una reproducibilidad alta, lo cual es ventajoso en términos de fabricación y suministro de productos con determinado nivel de calidad como fármacos.

Ejemplos del secado por pulverización mencionado anteriormente incluyen un método de producción que incluye los pasos de: disolución del compuesto representado por la fórmula general (I):

[Fórmula química 2]



una sal del mismo o un solvato del compuesto o una sal del mismo en un disolvente para preparar una solución de alimentación; pulverización de la solución de alimentación; y secado de la solución de alimentación pulverizada para dar una forma amorfa de la misma

Una realización del paso de preparación de la solución de alimentación consiste en preparar la misma por disolución de los cristales de monohidrocloruro del compuesto representado por la fórmula (I) en un disolvente.

Disolventes utilizados para el secado por pulverización incluyen tetrahidrofurano. La concentración del tetrahidrofurano es, por ejemplo, 65% a 85%, y con preferencia es aproximadamente 70%.

La temperatura a la que se disuelve el compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo o un solvato del compuesto o una sal del mismo en un disolvente es con preferencia aproximadamente 50°C (± 5°C).

La temperatura durante el secado por pulverización es con preferencia aproximadamente 120°C (± 5°C).

Si una muestra obtenida mediante secado por pulverización contiene un disolvente residual, puede incluirse un paso de eliminación del disolvente, tal como un paso de secado de la muestra a presión reducida, tal como un procesamiento posterior.

Adicionalmente, la presente invención se refiere también a dispersiones sólidas que contienen una forma amorfa del compuesto representado por la fórmula (I);

y un vehículo específico. Dado que la forma amorfa del compuesto representado por la fórmula (I) es más estable en la dispersión sólida, su estabilidad al almacenamiento mejora y, por tanto, es útil para las prácticas clínicas reales.

La "dispersión sólida" como se utiliza en la presente invención se refiere a una composición sólida en la que uno o más ingredientes activos están dispersados en un vehículo inerte o una matriz del mismo. En la dispersión sólida de la presente invención, el ingrediente activo está dispersado preferiblemente en el vehículo inerte o una matriz del mismo a nivel molecular.

El "vehículo inerte" como se utiliza en la presente invención significa un polímero sólido, que es un copolímero de injerto poli(vinilcaprolactama)-poli(acetato de vinilo)-polietilenglicol. Dicho polímero sólido no está limitado específicamente con tal que el mismo sea farmacéuticamente aceptable y pueda mantener un estado amorfo del o los ingredientes activos.

El polímero sólido puede utilizarse solo, o como una mezcla con otros polímeros. Una ratio en peso de la forma amorfa del compuesto representado por la fórmula (I) al vehículo inerte es, por ejemplo, 9:1 a 1:9, preferiblemente 2:1 a 1:9, y más preferiblemente 1: 2 a 1:9.

Una realización preferible de la presente invención incluye una dispersión sólida en la cual la forma amorfa está dispersada en un polímero sólido. Una realización más preferible incluye una dispersión sólida en la cual la forma amorfa se dispersa en el polímero sólido a nivel molecular.

Ejemplos de los polímeros sólidos descritos en esta memoria incluyen celulosas y sus derivados, y polímeros sintéticos solubles en agua.

Ejemplos de celulosas y sus derivados incluyen hipromelosa, acetato-succinato de hipromelosa, ftalato de hipromelosa, carboximetilcelulosa, carboximetil-etil-celulosa, carboximetil-celulosa sódica, hidroxietil-celulosa, hidroxietil-metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, metil-celulosa, acetato de etil-celulosa y acetato-ftalato de celulosa. Entre los polímeros sólidos mencionados anteriormente, ejemplos preferibles incluyen acetato-succinato de hipromelosa y ftalato de hipromelosa.

Ejemplos de polímeros sintéticos solubles en agua incluyen polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), povidona, copovidona, acetato-ftalato de polivinilo, dietilamino-acetato de polivinilacetato, acetato-ftalato de celulosa, un copolímero de injerto de poli(vinilcaprolactama)-acetato de polivinilo-polietilenglicol (nombre del producto: Soluplus), un copolímero de aminoalquil-metacrilato E, un copolímero de aminoalquil-metacrilato RS, un copolímero de

metacrilato L, un copolímero de metacrilato LD, un copolímero de metacrilato S y polímeros de carboxivinilo. Entre los polímeros sólidos mencionados anteriormente, ejemplos preferibles incluyen el copolímero de injerto de poli(vinil caprolactama)-poli(acetato de vinilo)-polietilenglicol y el copolímero de metacrilato L.

5 Estas dispersiones sólidas pueden obtenerse preferiblemente mediante secado por pulverización. Específicamente, esto puede hacerse, por ejemplo, por disolución del compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, o un solvato del compuesto o una sal del mismo y otra sustancia sólida (tal como el polímero sólido) en un disolvente, secado por pulverización de la solución así obtenida a aproximadamente 100°C, y opcionalmente, secado a presión reducida como un procesamiento posterior.

10 La ratio en peso del polímero sólido a la forma amorfa del compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, o un solvato del compuesto o una sal del mismo, tal como forma libre, es, por ejemplo, 9:1 a 1:9, preferiblemente 2:1 a 1:9, y más preferiblemente 1: 2 a 1:9.

La dispersión sólida utilizada en la presente invención puede administrarse por vía oral o parenteral. Como formas de dosificación oral, se utilizan adecuadamente polvos, gránulos finos, gránulos, tabletas y cápsulas. Como formas de dosificación parenteral, se utilizan adecuadamente supositorios y similares.

15 La dispersión sólida de la presente invención propiamente dicha puede utilizarse como preparación farmacéutica. La misma puede utilizarse también como preparación farmacéutica en forma de polvos, gránulos finos, gránulos, tabletas o cápsulas utilizando una técnica de formulación tal como el moldeo por compresión. Las dispersiones y las preparaciones farmacéuticas de la presente invención pueden utilizarse para un fármaco líquido en el cual se han dispersado previamente en una solución farmacéuticamente aceptable. En tal caso, aquéllas pueden utilizarse en jarabes para administración oral o inyecciones para administración parenteral que incluyen un agente liofilizado para inyección que se utilizará después de reconstitución. Las mismas pueden prepararse también para fármacos liposomales.

25 Para la preparación de las formas de dosificación, se utiliza generalmente un agente colorante, un agente edulcorante, y un saborizante; puede utilizarse un diluyente, un excipiente, un aglomerante, un lubricante, un agente desintegrante, un agente suavizante, un agente de suspensión, un agente emulsionante, un conservante, un antioxidante, un surfactante, un agente estabilizador, un agente de ajuste del pH y un agente dispersante. Estas diversas formas de dosificación pueden prepararse conforme a un método utilizado habitualmente, y pueden prepararse en condiciones asépticas.

30 Por ejemplo, el agente desintegrante puede estar constituido por almidones tales como almidones de maíz, almidones de patata y almidones parcialmente pregelatinizados, celulosas tales como celulosas cristalinas y celulosas microcristalinas, hidroxipropilcelulosas de baja sustitución, croscarmelosa sódica, crospovidona, carmelosa de calcio, carmelosa sódica y carboximetil almidón sódico.

35 Como excipientes, ejemplos incluyen azúcares tales como lactosa, sacarosa, glucosa, maltosa reductora, manitol, sorbitol y eritritol, almidones y sus derivados como almidones de maíz, almidones de patata, almidones pregelatinizados, almidones parcialmente pregelatinizados, dextrina, y pululano, celulosas tales como celulosas cristalinas y celulosas microcristalinas, silicato de magnesio, metasilicato-aluminato de magnesio, hidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de calcio y talco.

Ejemplos de los lubricantes incluyen ceras de carnauba, aceites hidrogenados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, estearil-fumarato de sodio y éster ácido graso-sacarosa.

40 Adicionalmente, la dispersión sólida o la preparación farmacéutica de la presente invención pueden contener parcialmente cristales del compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo o un solvato del compuesto o una sal del mismo. Preferentemente, al menos 75% del compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, o un solvato del compuesto o una sal del mismo en la dispersión sólida o la preparación farmacéutica está presente en forma amorfa, pero sin carácter limitante. Más preferentemente, esta cantidad es al menos 90%, y aún más preferentemente, 95%. El porcentaje de las formas amorfas puede obtenerse comparando los espectros de difracción de rayos X en polvo entre las formas cristalinas y amorfas.

Formulaciones ilustrativas de preparaciones farmacéuticas que contienen cristales de forma I de un monohidrocloreto del compuesto representado por la fórmula (I) como ingrediente activo se muestran en la Tabla 4. Estas preparaciones farmacéuticas pueden producirse utilizando el método siguiente.

50 Los ingredientes a formular como gránulos se cargan y mezclan previamente en un granulador de alta cizalladura. Se pulveriza una cantidad apropiada de agua purificada y se agitan y granulan los ingredientes. Los mismos se secan luego a vacío para dar gránulos secos. Los gránulos secos se calibran utilizando una máquina calibradora. Los gránulos calibrados así obtenidos y los ingredientes añadidos externamente se mezclan en un mezclador para producir polvos mezclados. Los polvos mezclados se introducen en una cápsula para producir un fármaco encapsulado.

55 La preparación farmacéutica puede contener 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% en peso o menos de la forma amorfa

de la presente descripción con relación al monohidrocloruro total del compuesto de la fórmula (1) contenido en la preparación farmacéutica.

[Tabla 4]

Nombre		Preparación 1	Preparación 2
Ingredientes para formular como gránulos	Hidrocloruro del compuesto de fórmula (I)	161.33	161.33
	Lactosa monohidrato	33.67	52.42
	Hidroxipropilcelulosa	15.00	15.00
	Laurilsulfato de Sodio	75.00	56.25
	Carmelosa de calcio	15.00	0.00
	Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	0.00	15.00
Ingredientes añadidos externamente	Carmelosa de calcio	28.35	0.00
	Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución	0.00	28.35
	Estearato de magnesio	1.65	1.65
Total		330.00	330.00

5 En la presente memoria descriptiva, se pueden utilizar las abreviaturas siguientes.

MeOH: metanol

EtOH: etanol

MeCN: acetonitrilo

THF: tetrahidrofurano

10 EtOAc: acetato de etilo

DMSO: dimetilsulfóxido

tBuOH: alcohol terc-butílico

Ejemplos

15 La presente invención se describe específicamente con referencia a Ejemplos, pero éstos son simplemente ilustrativos de la presente invención.

[Ejemplo de referencia 1]

Cristales de forma I de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo-monohidrocloruro

20 Se disolvieron 400 g de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo en un disolvente mixto de 4,8 L de metil-etil-cetona, 1,44 L de ácido acético y 1,68 L de agua destilada a la temperatura ambiente, y la solución se añadió gota a gota a una mezcla de 12 L de etanol y 0,8 L de ácido clorhídrico 2 N a 60°C. Los sólidos precipitados se recuperaron por filtración, se lavaron con 2 L de etanol, y se secaron para dar 357 g de cristales de forma I de un monohidrocloruro del compuesto del título.

[Ejemplo de referencia 2]

25 Cristales de forma III de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo-monohidrocloruro

30 Se disolvió 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (9,00 g) en un disolvente mixto de metil-etil-cetona (90 mL), agua destilada (31,5 mL) y ácido acético (27,0 mL). Esta solución se añadió gota a gota a una mezcla líquida de etanol (90 mL) y ácido clorhídrico 2 N (18,00 mL) agitada a 15°C mientras se mantenía la temperatura de la mezcla líquida a 15°C. Posteriormente, se lavó la misma con un disolvente mixto de metil-etil-cetona (18,00 mL), agua destilada (6,30 mL) y ácido acético (5,40 mL) y se agitó luego a 15°C. Los sólidos precipitados se recuperaron por filtración para dar cristales de forma III de un monohidrocloruro del compuesto del título.

[Ejemplo de referencia 3]

Cristales de forma II de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo-monohidrocloruro

- 5 Los cristales de forma III obtenidos en el Ejemplo de referencia 2 se lavaron con etanol (90 mL) y se secaron luego a presión reducida a 40°C durante aproximadamente 16 horas para dar cristales de forma II de un monohidrocloruro del compuesto del título.

[Ejemplo de referencia 4]

Cristales de forma II de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo-monohidrocloruro

- 10 Se añadió 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (4,00 g) a un disolvente mixto de metil-etil-cetona (40 mL), agua destilada (14 mL) y ácido acético (12 mL) y se disolvieron en el mismo a 35°C. Esta solución se añadió gota a gota a una mezcla líquida de etanol (40 mL) y ácido clorhídrico 2 N (8,00 mL) (agitada a 15°C) mientras se mantenía la temperatura de la mezcla líquida a 15°C. Se añadió gota a gota a esta mezcla líquida un disolvente mixto de metil-etil-cetona (8,00 mL), agua destilada (2,80 mL) y ácido acético (2,40 mL) mientras se mantenía la temperatura de la mezcla líquida a 15°C. Posteriormente, la mezcla líquida se agitó a 15°C. Los sólidos precipitados se recuperaron por filtración, se lavaron con etanol (40 mL) y se secaron luego a presión reducida a 40°C para dar cristales de forma II (2.4805) de un monohidrocloruro del compuesto del título.

[Ejemplo de referencia 5]

- 20 Cristales de forma III de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo-monohidrocloruro

- Se añadió 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo (4,00 g) a un disolvente mixto de metil-etil-cetona (40 mL), agua destilada (14 mL) y ácido acético (12 mL) y se disolvieron en el mismo a 35°C. Esta solución se añadió gota a gota a una mezcla líquida de etanol (40 mL) y ácido clorhídrico 2 N (8,00 mL) (agitada a 15°C) mientras se mantenía la temperatura de la mezcla líquida a 15°C. Se añadió gota a gota un disolvente mixto de metil-etil-cetona (8,00 mL), agua destilada (2,80 mL) y ácido acético (2,40 mL), mientras se mantenía la temperatura de la mezcla líquida a 15°C. Posteriormente, la mezcla líquida se agitó a 15°C. Los sólidos precipitados se recuperaron por filtración para dar cristales de forma III (7,8435 g) de monohidrocloruro del compuesto del título.

Análisis de difracción de rayos X en polvo

- 30 La difracción de rayos X en polvo se midió en las condiciones siguientes sobre cristales de forma I, II y III de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo-monohidrocloruro obtenidos en los Ejemplos de referencia 1 a 5. Los resultados de la medida sobre los cristales de forma II, III y I se muestran en las Figs. 2 a 4.

Instrumento de medición: X'Pert-Pro MPD (fabricado por PANalytical)

- 35 Objetivo: Cu

Voltaje del tubo: 45 kV

Corriente del tubo: 40 mA

Tamaño de paso: 0.02

Eje de escaneo: 2θ

- 40 Tiempo de muestreo por paso: 43 s

Intervalo de escaneo: 3 a 40°

[Ejemplo 1] Preparación de una forma amorfa de hidrocloruro del compuesto de fórmula (I) (referencia)

- 45 Se añadió un disolvente mixto (40 mL) de tetrahidrofurano (140 mL) y agua (60 mL) a un recipiente que contenía cristales de forma I (600 mg) de monohidrocloruro de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo y el recipiente se calentó en un baño de agua a 50°C. Posteriormente, la mezcla se agitó hasta que se disolvieron la sal. La solución así obtenida se secó por pulverización a aproximadamente 120°C y se secó luego a presión reducida como un procesamiento posterior para dar una forma amorfa (530 mg) de monohidrocloruro del compuesto del título.

Las condiciones durante el secado por pulverización son las siguientes.

- 50 Presión de pulverización: 20-30 mbar

Temperatura de entrada: 120°C

[Ejemplo de ensayo 1] Análisis de difracción de rayos X en polvo

La difracción de rayos X en polvo se midió en las condiciones siguientes sobre la forma amorfa de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo-monohidrocloruro obtenida en el Ejemplo 1. Un resultado de la medición se muestra en Fig. 1.

Instrumento de medición: X'Pert-Pro MPD (fabricado por PANalytical)

Objetivo: Cu

Voltaje del tubo: 45 kV

Corriente del tubo: 40 mA

Tamaño de paso: 0.02°

Eje de escaneo: 2θ

Tiempo de muestreo por paso: 43 s

Intervalo de escaneo: 3 a 40°

La forma amorfa obtenida en el Ejemplo 1 tenía un patrón de difracción de rayos X en polvo con un patrón de halo, lo que confirma que es una forma amorfa.

[Ejemplo de ensayo 2] Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

La calorimetría diferencial de barrido se realizó en las condiciones siguientes sobre la forma amorfa de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo-monohidrocloruro, obtenida de manera similar al Ejemplo 1. Un resultado se muestra en Fig. 5. Se observaron dos picos exotérmicos (a 252.86°C y 269.29°C). Adicionalmente, después del cambio exotérmico, las muestras se retiraron a aproximadamente 300°C y se almacenaron a la temperatura ambiente. Se realizó luego un análisis de difracción de rayos X en polvo y, tal como resultado, se encontró que se había producido una transformación de la forma amorfa en la forma cristalina. La temperatura de transición vítrea se encontró a aproximadamente 224,5°C.

Nombre del instrumento: calorímetro diferencial de barrido (DSC)

Modelo: Q200 (fabricado por TA Instruments)

Velocidad de calentamiento: 10°C/min.

Intervalo de temperatura de medición: 25°C a 350°C

Gas atmosférico: nitrógeno seco

Caudal de gas atmosférico: 50 mL/min.

Celda: bandeja de aluminio (con agujeros)

Volumen de muestra: 5 mg a 10 mg

Estándar de referencia: bandeja vacía

[Ejemplo 2] Comparación de disolventes para obtener la forma amorfa (referencia)

Se evaluó la solubilidad de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo-monohidrocloruro monohidrato (en adelante, un compuesto A) en cada disolvente.

Se añadieron 5 mL de cada uno de los disolventes descritos en la Tabla 5 a 5 mg de cristales de forma I del compuesto A. Cuando se observaron cristales no disueltos, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente y los cristales se disolvieron utilizando ultrasonidos (paso 1). Después del procesamiento descrito, cuando se observaron cristales no disueltos, la mezcla se agitó adicionalmente en un baño de agua a aproximadamente 50°C (paso 2).

Cuando los cristales estaban completamente disueltos, se añadieron adicionalmente los cristales de forma I del compuesto A (paso 3).

Se repitió el procedimiento de los pasos 1 a 3.

Para CH₂Cl₂, el paso 2 y el paso posterior se realizaron a la temperatura ambiente.

Los resultados obtenidos para el disolvente distinto de THF se dan en la Tabla 6, y los resultados obtenidos para THF se dan en la Tabla 7.

[Tabla 5]

Disolvente empelado					
		Contenido de agua (v/v)			
		0%	10%	20%	30%
Disolvente	MeOH	NE	NE	NE	X
	EtOH	NE	NE	NE	X
	Acetona	NE	NE	NE	X
	MeCN	NE	NE	NE	X
	THF	X	X	X	X
	EtOAc	X	NE	NE	NE
	CH ₂ Cl ₂	X	NE	NE	NE
	DMSO	X			
	tBuOH	X			
	Dioxano	X			
NE: no evaluado					
X: evaluado					

[Tabla 6]

		Concentración del compuesto A en el disolvente					
		1 mg/mL	2 mg/mL	4 mg/mL	6 mg/mL	8 mg/mL	10 mg/mL
Disolvente	70% MeOH	Y/-	Y/-	N/Y	-	-	-
	70% EtOH	Y/-	Y/-	Y/-	N/Y	-	-
	70% acetona	Y/-	Y/-	Y/-	Y/-	N/Y	-
	70% MeCN	Y/-	Y/-	Y/-	Y/-	Y/-	N/Y*
	EtOAc	N/N	-	-	-	-	-
	CH ₂ Cl ₂	N/-	-	-	-	-	-
	DMSO	Y/-	Y/-	N/Y	-	-	-
	t-BuOH	N/N	-	-	-	-	-
	1,4-dioxano	N/N	-	-	-	-	-

- 5 Los resultados obtenidos a la temperatura ambiente se muestran en el lado izquierdo de "/" y los resultados obtenidos a aproximadamente 50°C con agitación se muestran en el lado derecho del mismo.

Resultados:

Y: disuelto, N: no disuelto, -: no ensayado

*: Se observó formación de sólidos en el interior del tubo de ensayo.

10

[Tabla 7]

		Concentración del compuesto A (mg/mL)									
		1	2	3	4	5	6	8	10	12	14
Concentración de THF	100%	N/N	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	90%	Y/-	-	Y/-	-	N/N	-	-	-	-	-
	80%	Y/-	-	-	Y/-	-	Y/-	Y/-	Y/-	Y/-	-
	70%	Y/-	-	-	-	-	Y/-	Y/-	Y/-	Y/-	Y/-

Los resultados obtenidos a la temperatura ambiente se muestran en el lado izquierdo de "/" y los resultados obtenidos a aproximadamente 50°C mientras se agita se muestran en el lado derecho de los mismos.

Resultados:

- 15 Y: disuelto, N: no disuelto, -: no ensayado

[Ejemplo 3] Examen con microscopio polarizador

Entre las soluciones obtenidas en el Ejemplo 2, aquéllas en las que se encontró que los cristales de forma I del compuesto A se disolvían se secaron en cápsulas de vidrio dispuestas en una placa caliente calentada a 100°C o más. Los sólidos así obtenidos se examinaron utilizando un microscopio polarizador. Los resultados se muestran en Figs. 6 y 7. Se determinó que podían obtenerse formas amorfas cuando se utilizaba THF al 70% (en el cual la concentración del compuesto A es 14 mg/mL) y THF al 80% (en el cual la concentración del compuesto A es 12 mg/mL) (véanse Figs. 6 y 7)

(Referencia)

Se observó que cuando los cristales de forma I de monohidrocloruro del compuesto representado por la fórmula (I) se pulverizaban utilizando un molino de chorro, se formaba una pequeña cantidad de forma amorfa en los cristales, pero la forma amorfa tendía a cristalizar pronto.

[Ejemplo 4] Ensayo de estabilidad (referencia)

La forma amorfa de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo-monohidrocloruro se almacenó en ciertas condiciones y se analizó la transición del estado de la forma amorfa del compuesto de ensayo utilizando difracción de rayos X en polvo como en el ejemplo de Ensayo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 8. Como resultado, se encontró en un ensayo de estabilidad a largo plazo de 12 meses en condiciones de 30°C y 75% HR y en un ensayo acelerado de 6 meses en condiciones de 40°C y 75% HR que la forma amorfa apenas cristalizaba y era físicamente estable, cuando se almacenó en condiciones selladas.

[Tabla 8]

Temperatura/humedad de almacenamiento (°C /% RH)	Estado de almacenamiento	Periodo de almacenamiento (meses)			
		1	3	6	12
25/93	Abierto	X	X	X	-
30/75	Sellado	-	○	○	○
40/75	Sellado	○	○	○	-
O: sin pico de ángulo de difracción, X: pico claro de ángulo de difracción, -: no medido					

[Ejemplo 5] (referencia)

Se realizó un ensayo para medir la tasa de disolución intrínseca (conforme al capítulo 1087 de la USP "DISOLUCIÓN INTRÍNSICA APARENTE - PROCEDIMIENTOS DE ENSAYO DE DISOLUCIÓN PARA DISCO ROTATIVO Y DISCO ESTACIONARIO") sobre una composición que contenía las formas amorfa y cristalina (cristales de forma I) de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo-monohidrocloruro en ciertas proporciones. Los resultados se muestran en la Tabla 9. Se llegó a la conclusión de que la tasa de disolución aumentaba cuando el contenido de forma amorfa era aproximadamente 15% o mayor.

[Tabla 9]

Cantidad de forma amorfa (%)	Tasa de disolución intrínseca (mg/cm ² /min)
0 < Menor que el límite de detección	0.0078
5.6	0.0065
9.8	0.0065
16.8	0.0112

[Ejemplo 6] (referencia)

Se examinó la solubilidad de la forma amorfa y cristales de forma I de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo-monohidrocloruro utilizando un método de matraz de sacudidas (37°C). Los resultados se muestran en la Tabla 10. Se encontró que la solubilidad de la forma amorfa era mayor que la de los cristales de la forma I.

[Tabla 10]

Solución muestra	Tiempo de equilibración (horas)	Solubilidad (mg/mL)	
		Cristal de forma I	Amorfo
Primera solución para el test de disolución (Farmacopea Japonesa, edición 16ª)	1	0.0012	0.0045
	24	0.0013	0.0025
Fluido intestinal simulado (SIFsp)	1	< Menor que el límite de cuantificación	< Menor que el límite de cuantificación
	24	< Menor que el límite de cuantificación	< Menor que el límite de cuantificación
Tampón acetato pH 4.5	1	0.0004	0.0005
	24	< Menor que el límite de cuantificación	0.0004
Tampón fosfato pH 8.0	1	< Menor que el límite de cuantificación	< Menor que el límite de cuantificación
	24	< Menor que el límite de cuantificación	< Menor que el límite de cuantificación
Solución para el ensayo de disolución	1	0.3641	1.1506
	24	0.4102	1.1552
Agua	1	0.0286	0.0599
	24	0.0251	0.0393
Solución para el ensayo de disolución: Solución obtenida por adición de 4% de surfactante (Triton-X100) a la primera solución para el ensayo de disolución Límite de cuantificación: 0.0004 mg/mL			

[Ejemplo 7]

(Producción del material de partida)

- 5 Se obtuvieron cristales de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo utilizando un método similar al método siguiente (que se describe en el Ejemplo 805 de PTL 2).

500 g de ácido 6-ciano-2-(2-(4-etil-3-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il) fenil) propan-2-il)-1H-indol-3-carboxílico se disolvieron en una mezcla de 9,4 L de DMA, 270 mL de ácido acético anhidro y 1170 mL de DIPEA en una corriente de nitrógeno gaseoso y se agitó a 90°C durante 1 hora.

- 10 Después de enfriar a la temperatura ambiente, se añadieron 3.525 L de metanol y luego 5.875 L de agua destilada. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron dos veces con 1,41 L de una mezcla líquida metanol: agua = 3: 5 y se secaron luego para dar el compuesto del título 389,6 g (85%).

(Preparación de dispersiones sólidas del compuesto representado por la fórmula (I) mediante secado por pulverización)

- 15 Se añadieron los disolventes que se muestran en la Tabla 11 a recipientes que contenían 2,58 g de los cristales de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6, 11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo así obtenidos y 5,60 g del polímero sólido que se muestra en la Tabla 8, y las mezclas se agitaron hasta su disolución. Las mezclas líquidas así obtenidas se secaron por pulverización a aproximadamente 100°C y se secaron luego a presión reducida como un procesamiento posterior para dar sustancias amorfas del compuesto representado por la fórmula (I) (Ejemplo 8) y dispersiones sólidas (Ejemplos 9 a 15).

Las condiciones durante el secado por pulverización fueron las siguientes.

Presión de pulverización: 25-50 mbar

Temperatura de entrada: 100°C

[Tabla 11]

Polímero sólido y disolvente utilizado para la disolución				
Ejemplo	Polímero sólido	Fabricante	Composición del disolvente	Volumen de disolvente
8 *)	Ninguno	-	THF	300 mL
9 *)	Copovidona	BASF	THF	300 mL
10	Solplus	BASF	THF	300 mL
11 *)	Ftalato de hipromelosa	Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.	THF	300 mL
12 *)	Acetato succinato de hipromelosa	Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.	THF	300 mL
13 *)	Copolímero de metacrilato L	Evonik Degussa Japan	THF:EtOH (15:1)	320 mL
14 *)	Povidona	BASF	THF:EtOH (15:1)	320 mL
15 *)	Hipromelosa 2910	Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.	THF:H ₂ O (12:1)	325 mL
*) referencia				

[Ejemplo de ensayo 3]

5 Análisis de difracción de rayos X en polvo

Sobre las sustancias amorfas, las dispersiones sólidas y los cristales como material de partida, de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6, 11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo obtenido en los Ejemplos 8 a 15, se midió la difracción de rayos X en polvo en las condiciones siguientes. Los resultados de la medida se muestran en Fig. 8.

10 Instrumento de medición: Discover D8 con GADDS (fabricado por Bruker)

Objetivo: Cu

Voltaje del tubo: 40 kV

Corriente del tubo: 40 mA

Tiempo de detección: 100 s

15 Ángulo de detección: ϕ 0°, χ 90°

Intervalo de escaneo: 5 a 25.3°

Se observaron patrones de halo en todos los patrones de difracción de rayos X en polvo de las dispersiones sólidas obtenidas en los Ejemplos 9 a 15, lo que indica que son formas amorfas.

[Ejemplo de ensayo 4]

20 Ensayo acelerado

Se realizó un ensayo acelerado sobre las sustancias amorfas y las dispersiones sólidas de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo obtenidas en los Ejemplos 8 a 15 en condiciones de 40°C y 75% de HR durante 3 meses, y se midió la difracción de rayos X en polvo en las condiciones siguientes. Los resultados de la medida se muestran en Fig. 9. Se llegó a la conclusión de que la dispersión sólida apenas cristalizaba y era físicamente estable.

25

Instrumento de medición: X'Pert-Pro MPD (fabricado por PANalytical)

Objetivo: Cu

Voltaje del tubo: 45 kV

Corriente del tubo: 40 mA

30 Tamaño de paso: 0.02°

Eje de escaneo: 2 θ

Tiempo de muestreo por paso: 43 s

Intervalo de escaneo: 5 a 35°

[Ejemplo de ensayo 5]

Las sustancias amorfas y las dispersiones sólidas de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]el carbazol-3-carbonitrilo obtenidas en los Ejemplos 8 a 15 se ensayaron en dos condiciones: i) se almacenaron las mismas en un baño termostático a 40°C durante 3 meses, y ii) se almacenaron en un baño termostático a 40°C y 75% HR durante 3 meses en estado abierto. Se midieron las tasas residuales de los fármacos principales en las condiciones siguientes de cromatografía líquida de alta resolución. Los resultados de la medida se muestran en la Tabla 13. Se llegó a la conclusión de que las sustancias amorfas y las dispersiones sólidas eran químicamente estables.

Detector: absorciómetro UV (longitud de onda de medición: 230 nm)

Columna: columna inoxidable de 4,6 mm de diámetro interno y 15 cm de longitud, rellena con 3,5 µm de gel de sílice octadecilsilílico para cromatografía líquida

Temperatura de columna: temperatura fija de aproximadamente 35°C

Fase móvil A: solución mixta acetonitrilo/ácido trifluoroacético (2000:1)

Fase móvil B: solución mixta agua/ácido trifluoroacético (2000:1)

Suministro de fase móvil: gradiente de concentración controlado con relación de mezcla variable de las fases móviles A y B de la manera siguiente.

[Tabla 12]

Tiempo después de la carga (min.)	Fase móvil A (% en volumen)	Fase móvil B (% en volumen)
0-17	5 → 50	95 → 50
17-26	50 → 100	50 → 0
26-26.1	100 → 5	0 → 95
26.1-30	5	95
Caudal: 1.0 mL/min.		
Cantidad de carga: 10 µL		
Temperatura de la muestra: temperatura fija a 25°C aproximadamente		

[Tabla 13]

	Tasa de retención después de 3 meses a 40°C	Tasa de retención después de 3 meses a 40°C en 75% de HR
Ejemplo 8 *)	99.60	99.66
Ejemplo 9 *)	99.66	99.21
Ejemplo 10	99.79	99.71
Ejemplo 11 *)	99.75	99.61
Ejemplo 12 *)	99.71	99.60
Ejemplo 13 *)	99.63	99.59
Ejemplo 14 *)	99.72	99.56
Ejemplo 15 *)	99.84	99.73
*) referencia		

[Ejemplo de ensayo 6] Ensayo de estabilidad al almacenamiento

Las sustancias amorfas y las dispersiones sólidas de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo obtenidas en los Ejemplos 8 a 15 se sometieron a ensayos de estabilidad al almacenamiento a 25°C durante 1 año. Se midió la difracción de rayos X en polvo en las condiciones siguientes. Los resultados de la medida se muestran en Fig. 10. Se llegó a la conclusión de que las dispersiones sólidas apenas cristalizaban y eran físicamente estables.

Instrumento de medición: X'Pert-Pro MPD (fabricado por PANalytical)

Objetivo: Cu

Voltaje del tubo: 45 kV

Corriente del tubo: 40 mA

Tamaño de paso: 0.02°

Eje de escaneo: 2θ

Tiempo de muestreo por paso: 43 s

Intervalo de escaneo: 5 a 35°

5 [Ejemplo de ensayo 7]

Ensayo de disolución en pequeña escala (R. Takano, et al., Pharm. Res. 23:1144-1156 (2006))

10 Se estimó la solubilidad de las sustancias amorfas y las dispersiones sólidas de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-EI benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo obtenidas en los ejemplos 8 a 15 en un fluido intestinal simulado en estado de ayuno (FaSSIF) utilizando un probador de disolución en pequeña escala (Vankel Technologies, Inc.) en condiciones de 37°C y una velocidad de rotación "en charco" de 50 rpm. Para cada muestra de ensayo, se midió la concentración del compuesto de fórmula (I) en la solución de ensayo después de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 120 y 240 minutos en las condiciones siguientes de cromatografía líquida de alta resolución. Los resultados de la medida se muestran en Fig. 11.

Detector: absorciómetro UV (longitud de onda de medición: 337 nm)

15 Columna: columna inoxidable de 3,0 mm de diámetro interno y 5 cm de longitud, rellena con gel de sílice octadecilsilílico de 3 µm para cromatografía líquida

Temperatura de columna: temperatura fija de aproximadamente 40°C

Fase móvil A: solución mixta agua/ácido trifluoroacético (1000:1)

Fase móvil B: solución mixta acetonitrilo/ácido trifluoroacético (1000:1)

20 Suministro de fase móvil: gradiente de concentración controlada con ratio de mezcla variable de las fases móviles A y B como sigue.

[Tabla 14]

Tiempo después de la carga (min.)	Fase móvil A (% en volumen)	Fase móvil B (% en volumen)
0-1.5	65	35
1.5-1.51	65 → 5	35 → 95
1.51-3.0	5	95
3.0-3.01	5 → 65	95 → 35
3.01-3.5	65	35
Caudal: 1.0 mL/min.		
Cantidad de carga: 10 µL		

25 Como resultado, se demostró que la solubilidad de las sustancias amorfas de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo aumenta por formulación de un polímero y que Soluplus (copolímero de injerto poli(vinilcaprolactama)-poli(acetato de vinilo)-polietilenglicol) exhibía el efecto máximo y que el acetato-succinato de hipromelosa, el ftalato de hipromelosa, y el copolímero de metacrilato L exhibían el segundo efecto máximo.

[Ejemplo 16] (referencia)

30 Todos los ingredientes, incluidos los cristales de forma I de 9-etil-6,6-dimetil-8-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-11-oxo-6,11-dihidro-5H-benzo[b]carbazol-3-carbonitrilo-monohidrocloruro se pesaron en una ratio de formulación indicada en la Tabla 15. Estos ingredientes, excepto el estearato de magnesio y algo de almidón-glicolato de sodio se cargaron en un granulador de alta cizalladura y se mezclaron. Posteriormente, se realizó una granulación húmeda mientras se añadía agua purificada y los productos se sometieron a calibración húmeda y se secaron a vacío. Los productos se
35 sometieron luego a calibración seca para dar gránulos. Los gránulos así obtenidos se mezclaron con estearato de magnesio y el resto del almidón-glicolato de sodio en un mezclador en forma de V para obtener gránulos para relleno.

[Tabla 15]

Ingredientes	Ejemplo 16 (wt%)
Hidrocloruro del compuesto de fórmula (I)	16.5%
Lactosa monohidrato	44.3%
Celulosa cristalina	20.0%
Almidón glicolato de sodio	6.0%
Hidroxipropilcelulosa	5.0%
Laurilsulfato de sodio	7.7%
Estearato de magnesio	0.5%

Se estimó la solubilidad del Ejemplo 16 en FaSSIF utilizando un probador de disolución en pequeña escala en condiciones de 37°C y una velocidad de rotación "en charco" de 50 rpm y se comparó con las de los Ejemplos 8 y 10. Como resultado, tal como se muestra en Fig. 12, se encontró que la dispersión sólida que utilizaba el copolímero de injerto poli(vinilcaprolactama)-poli(acetato de vinilo)-polietilenglicol como vehículo polímero tenía solubilidad mejorada comparada con la preparación farmacéutica cristalina del hidrocloruro.

[Ejemplo de ensayo 8]

Medición del nivel en sangre

- Se utilizaron en el ensayo perros beagle macho adquiridos en Beijing Marshall Biotechnology Co., Ltd. Los animales no tenían acceso a comida o agua desde 16,5 horas antes de la administración del fármaco y se inyectaron por vía intravenosa con famotidina 2 horas antes de la administración para ajustar su pH estomacal. Las preparaciones obtenidas en los Ejemplos 10 y 16 se introdujeron cada una como compuesto de ensayo en una cápsula de gelatina en cantidad de 5 mg/kg y se administraron por vía oral. Se recogieron muestras de sangre a lo largo del tiempo desde 15 minutos a 24 horas después de la administración de las preparaciones farmacéuticas de una vena cefálica en el antebrazo utilizando una jeringa tratada con heparina, y se centrifugaron para obtener plasma. Se examinó luego el nivel en sangre del compuesto de ensayo (Tabla 16).

[Tabla 16]

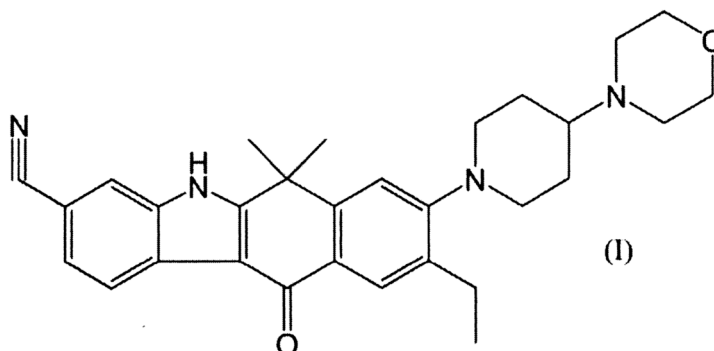
	Concentración máxima en sangre (ng/mL)		Área bajo la curva para la concentración en sangre (ng · h/mL)	
	Media	Desviación típica	Media	Desviación típica
Ejemplo 10	567	205	2790	1030
Ejemplo 16 *)	264	143	1140	790
*) referencia				

- En comparación con las preparaciones farmacéuticas en forma cristalina, las dispersiones sólidas exhibían niveles en sangre altos de los compuestos de ensayo y se encontró que las capacidades de absorción intestinales aumentaban aproximadamente 2,4 veces basándose en el área bajo la curva para el nivel en sangre.

- Como resultado de la investigación mencionada anteriormente, las formas amorfas utilizadas en la presente invención eran estables durante largo tiempo a temperatura normal y tuvieron una solubilidad mejorada. Adicionalmente, las dispersiones sólidas de la presente invención tenían excelentes estabilidades físicas y químicas y mejoraban aún más la solubilidad de las formas amorfas utilizadas en la presente invención. Por consiguiente, las dispersiones sólidas de la presente invención y las formas amorfas son extremadamente útiles para fármacos, en particular para formas de dosificación tales como fármacos orales que presentan a menudo problemas de capacidades de bioabsorción.

REIVINDICACIONES

1. Una dispersión sólida que comprende: (i) una forma amorfa del compuesto representado por la fórmula (I):



5

y (ii) un vehículo inerte, en donde el vehículo inerte es el polímero sólido copolímero de injerto poli(vinilcaprolactama)-poli(acetato de vinilo)-polietilenglicol.

2. La dispersión sólida conforme a la reivindicación 1, en donde una ratio en peso de (i) la forma amorfa del compuesto representado por la fórmula (I), y (ii) el vehículo inerte es 9:1 a 1:9.

3. Un polvo, gránulos finos, gránulos, una tableta, o una cápsula que comprende la dispersión sólida conforme a la reivindicación 1.

FIG. 1

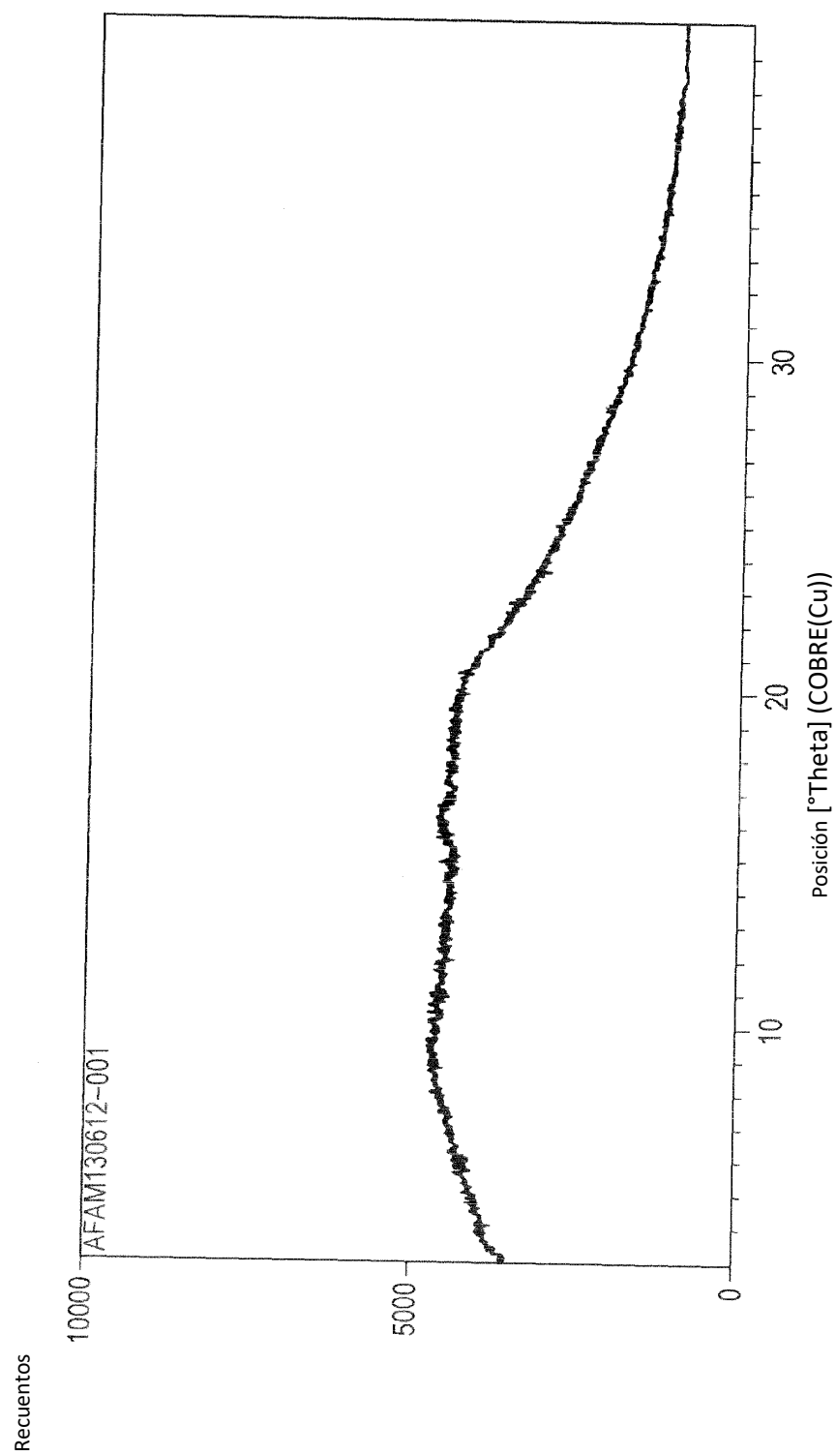


FIG. 2

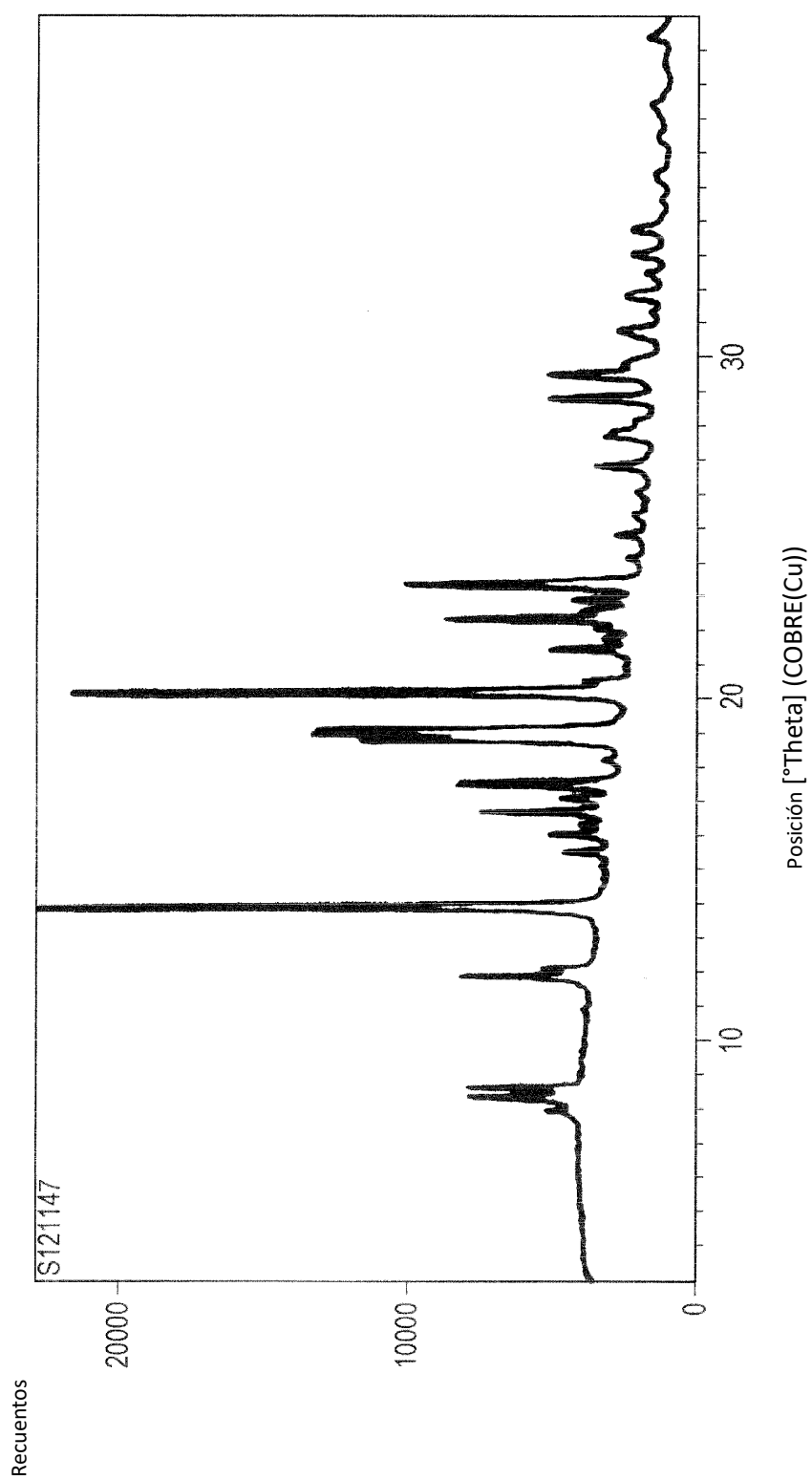


FIG. 3

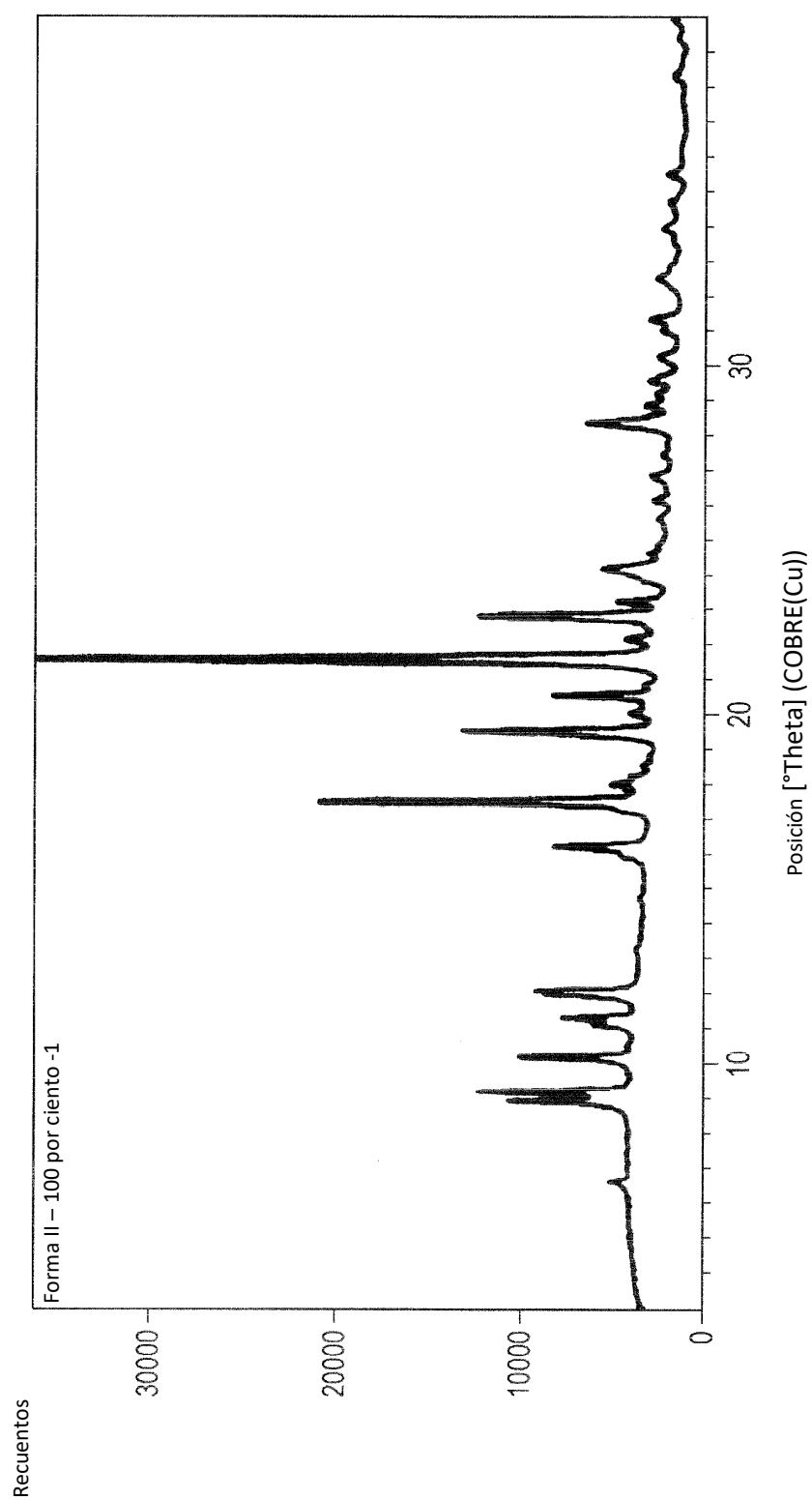


FIG. 4

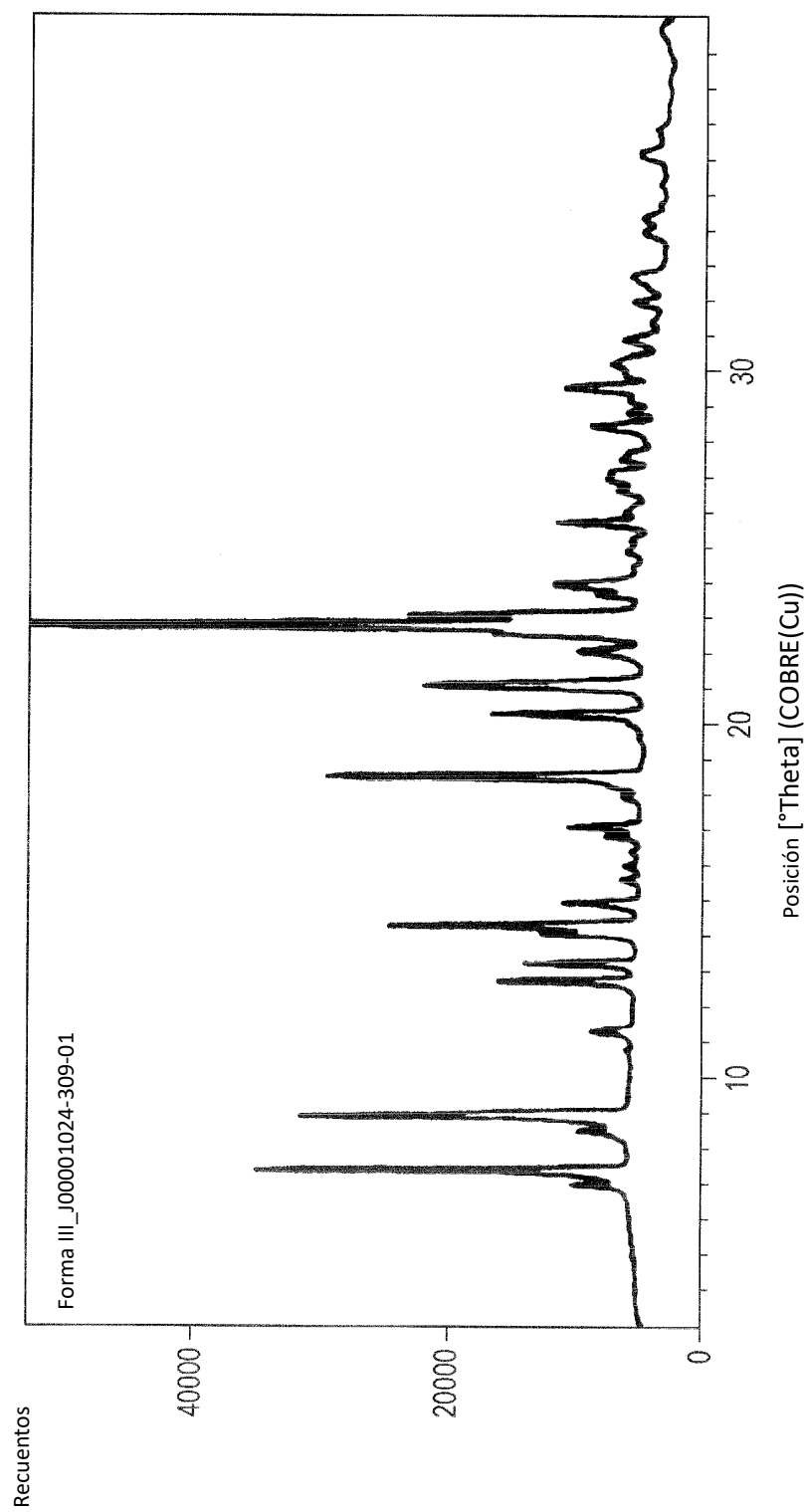


FIG. 5

DSC

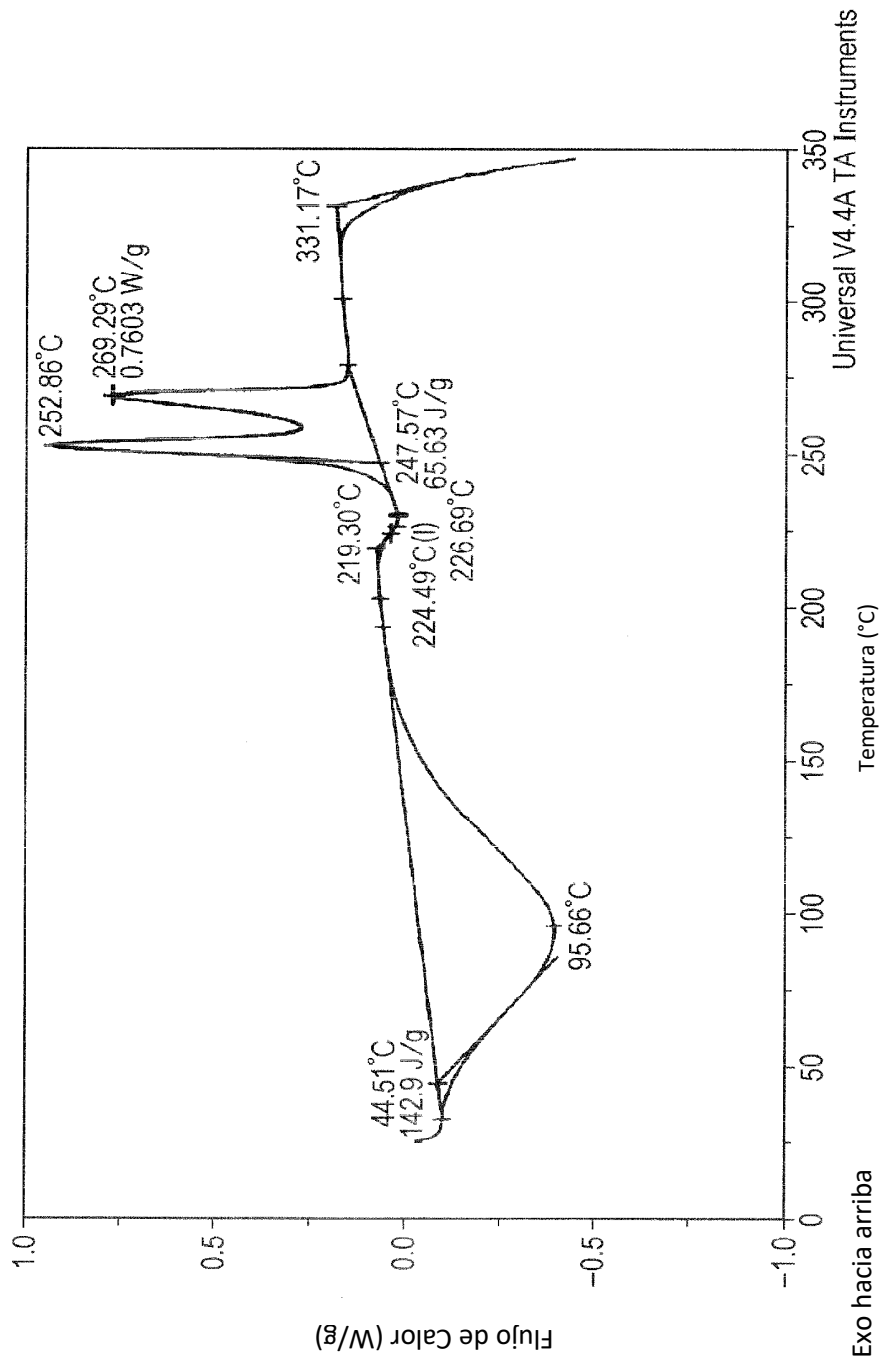


FIG. 6

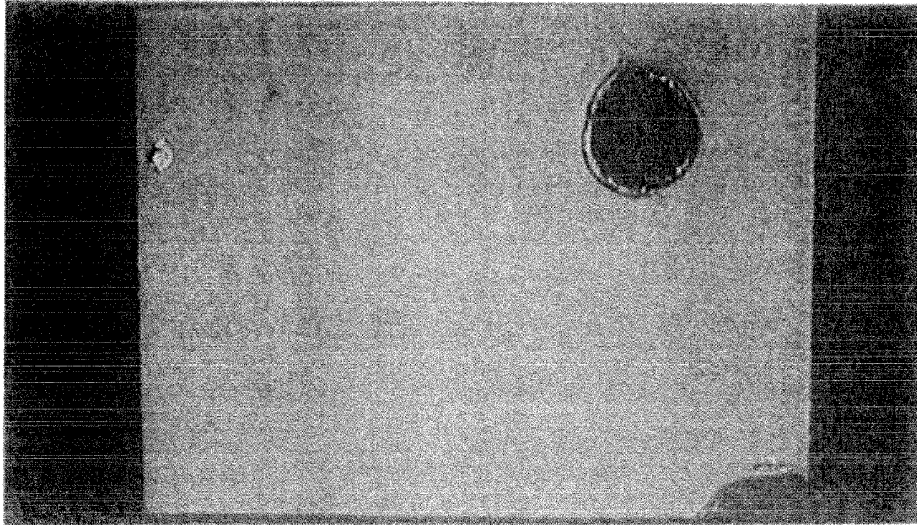


FIG. 7

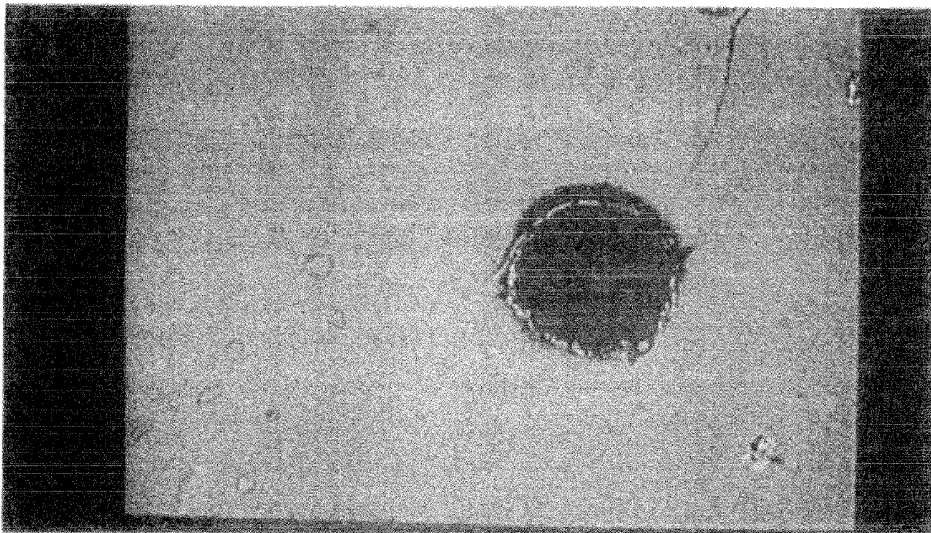


FIG. 8

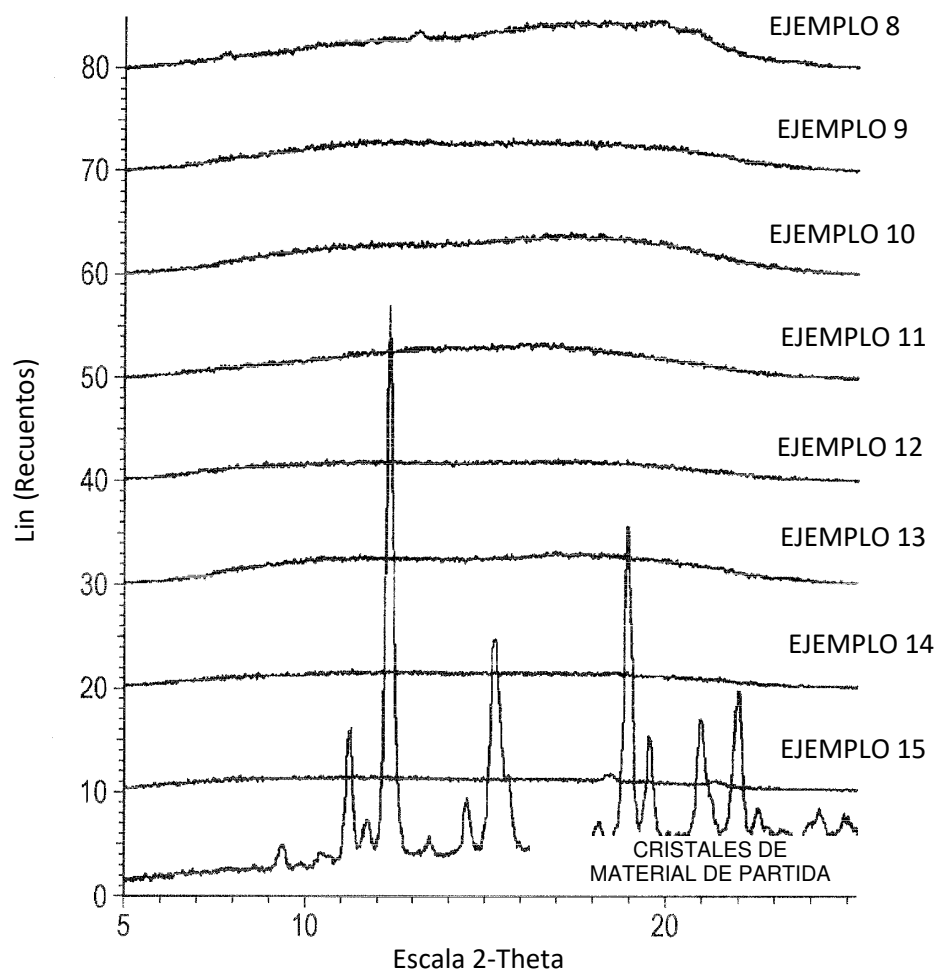


FIG. 9

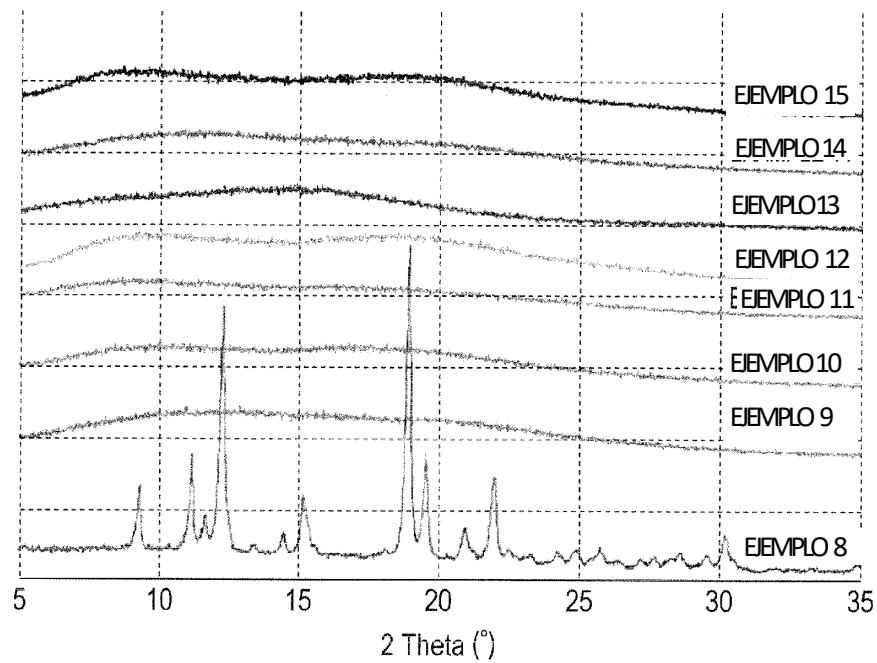


FIG. 10

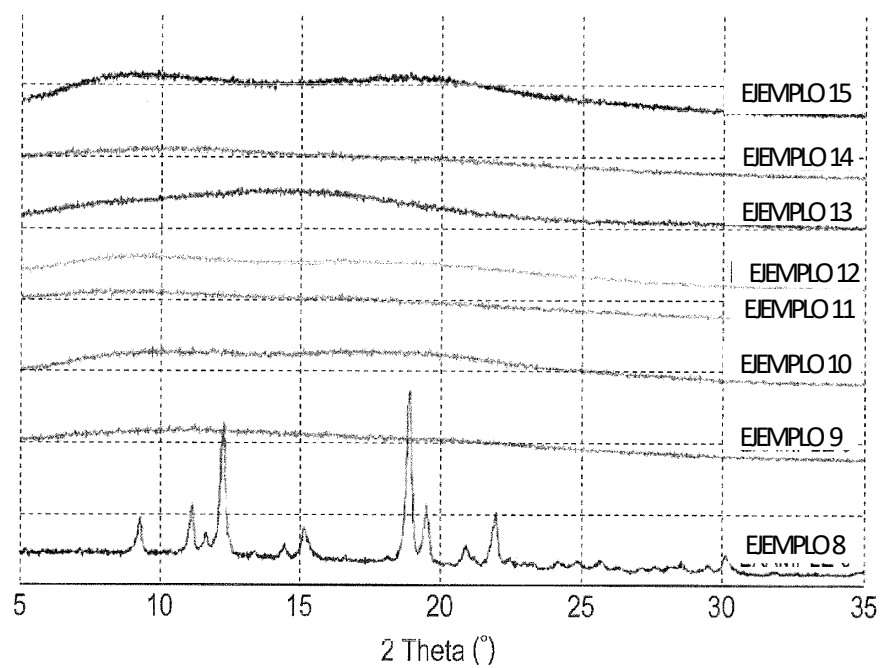


FIG. 11

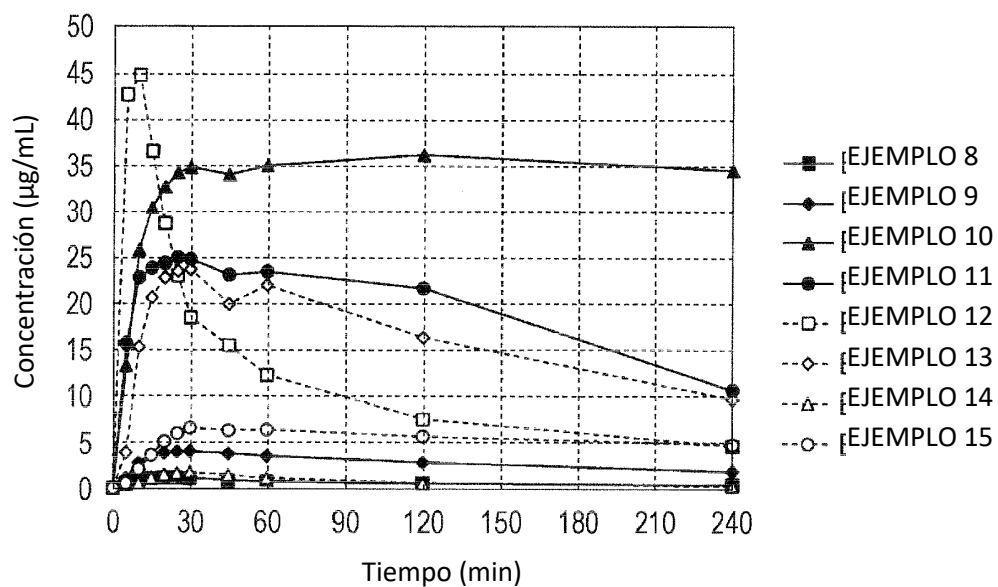


FIG. 12

