

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 820 536**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2011 PCT/US2011/066021**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO12088033**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2011 E 11849974 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 2654736**

54 Título: **Composición farmacéutica novedosa**

30 Prioridad:

**20.12.2010 US 201061424967 P**

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

**21.04.2021**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**DEMARINI, DOUGLAS, J.;  
LE, NGOCDIEP, T.;  
HENRIQUEZ, FRANCISCO y  
WANG, LIHONG**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 820 536 T3

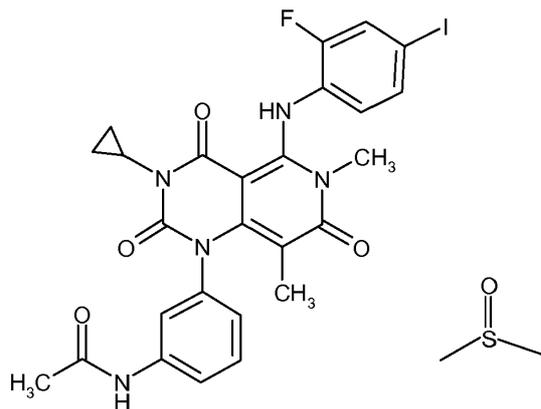
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Composición farmacéutica novedosa

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a formas galénicas farmacéuticas orales sólidas en forma de comprimidos, que comprenden el solvato con sulfóxido de dimetilo de *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, representado por la siguiente fórmula (I) y denominado posteriormente en la presente Compuesto A:



(Compuesto A).

15 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

*N*-{3-[3-Ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, como el compuesto no solvatado (posteriormente en la presente Compuesto B) es un compuesto que se divulga y reivindica, junto con cualesquiera solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de este, por ser útil como un inhibidor de la actividad MEK, especialmente en el tratamiento del cáncer, en la Solicitud Internacional N.º PCT/JP2005/011082, que tiene una fecha de presentación internacional de 10 de junio de 2005; Publicación Internacional Número WO 2005/121142 y una fecha de publicación internacional de 22 de diciembre de 2005. El Compuesto B es el compuesto del Ejemplo 4-1. El Compuesto B se puede preparar tal como se describe en la Solicitud Internacional N.º PCT/JP2005/011082. El Compuesto B se puede preparar como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º US 2006/0014768, publicada el 19 de enero de 2006. El Compuesto B es el compuesto del Ejemplo 4-1.

Convenientemente, el Compuesto B está en forma de un solvato con sulfóxido de dimetilo, o Compuesto A como se describe en la presente. Convenientemente, el Compuesto B está en forma de un solvato seleccionado entre: hidrato, ácido acético, etanol, nitrometano, clorobenceno, 1-pentanol, alcohol isopropílico, etilenglicol y 3-metil-1-butanol. Un experto en la técnica puede preparar los solvatos y formas salinas a partir de la memoria descriptiva en la Solicitud Internacional N.º PCT/JP2005/011082 o la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º US 2006/0014768. El Compuesto A se prepara en el Ejemplo 4-149 de la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º US 2006/0014768.

Las formas galénicas farmacéuticas orales sólidas son formas de medicamentos populares y útiles para dispensar compuestos con actividad farmacéutica. Existe constancia de una variedad de formas, incluidos comprimidos, cápsulas, gránulos, pastillas para chupar y polvos.

Sin embargo, la formulación de una forma galénica farmacéutica oral sólida aceptable a escala comercial no es algo trivial. Cuando se administra *in vivo*, cada compuesto farmacéutico actúa de manera única en lo que se refiere a los niveles del fármaco terapéutico. Además, los compuestos con actividad farmacéutica, especialmente los compuestos antineoplásicos, están asociados a menudo con efectos secundarios indeseables tales como toxicidad (por ejemplo, genotoxicidad, teratogenicidad) y manifestaciones físicas o psicológicas indeseables. Además de equilibrar las propiedades químicas únicas del fármaco con las de los excipientes, el fármaco se debe administrar en una cantidad específica que sea suficiente para proporcionar el nivel terapéutico deseado del fármaco pero inferior a la cantidad que presenta un perfil de efectos secundarios inaceptable, o dentro de la ventana terapéutica para ese fármaco particular. Además, la formulación y proceso de fabricación deben ser tales que proporcionen una forma galénica sólida integral que mantenga su integridad hasta que se utilice. La forma galénica sólida también debe poseer propiedades de disolución y desintegración aceptables de manera que proporcione el perfil deseado en el uso. Los compuestos con actividad farmacéutica con una solubilidad baja y/o en forma de solvato pueden presentar desafíos particulares a la hora de preparar formas galénicas sólidas de calidad elevada. Estos desafíos incluyen una exposición

insuficiente y poco homogénea tras la administración *in vivo* y desolvatación que libera el compuesto no solvatado que puede exhibir unas propiedades farmacodinámicas deficientes.

5 Resultaría deseable proporcionar el Compuesto A en una forma galénica farmacéutica oral sólida a escala comercial con un perfil farmacodinámico deseable.

### **COMPENDIO DE LA INVENCIÓN**

10 La presente invención proporciona comprimidos farmacéuticos, tal como se describen en las reivindicaciones, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A. La invención también proporciona un proceso como el que se describe en las reivindicaciones para preparar comprimidos farmacéuticos que comprenden el Compuesto A.

15 En particular, la presente invención proporciona un comprimido farmacéutico que comprende:

a) un fármaco que es el solvato con sulfóxido de dimetilo de *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-1-il]fenil}acetamida en una cantidad seleccionada entre:

20 0,5 mg, 1 mg y 2 mg en peso de *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-1-il]fenil}acetamida;

donde

25 b) el comprimido contiene de un 25% a un 89% en peso de uno o más excipientes, donde los excipientes contienen aproximadamente un 5% en peso o menos de agua; y

c) la cantidad de fármaco no solvatado no excede un 20%; y

30 d) las partículas del fármaco están micronizadas.

Otras realizaciones de la invención son como se proporciona en las reivindicaciones.

35 Otro aspecto de esta invención se refiere a formas galénicas farmacéuticas orales sólidas en forma de comprimidos que comprenden el Compuesto A que se formulan utilizando excipientes, convenientemente el componente diluyente, que están sustancialmente exentas de agua, que como se describe en la presente y en las reivindicaciones, incluyen versiones anhidras de excipientes no anhidros. Tales formas galénicas farmacéuticas orales sólidas exhiben propiedades mejoradas. Tales propiedades mejoradas ayudan a garantizar un tratamiento seguro y eficaz.

40 También se describe un comprimido farmacéutico que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto A, donde el comprimido se prepara por compresión de una mezcla seca, convenientemente por compresión directa o mediante granulación en seco. Tal comprimido farmacéutico exhibe propiedades mejoradas. Tales propiedades mejoradas ayudan a garantizar un tratamiento seguro y eficaz. La invención también se refiere a un método para realizar una compresión directa y granulación en seco de comprimidos farmacéuticos que comprenden el Compuesto A como se describen en las reivindicaciones.

45 Otro aspecto de esta invención se refiere a comprimidos farmacéuticos orales recubiertos con película que comprenden el Compuesto A, convenientemente el recubrimiento de tipo película es una composición de recubrimiento de tipo película acuosa que comprende un polímero formador de películas y agua como vehículo, que contiene convenientemente un pigmento o colorante, convenientemente un pigmento o colorante que contiene óxido de hierro. Tales comprimidos exhiben propiedades mejoradas. Tales propiedades mejoradas ayudan a garantizar un tratamiento seguro y eficaz.

50 Otro aspecto de esta invención se refiere a formas galénicas farmacéuticas orales sólidas en forma de comprimidos, que comprenden el Compuesto A en una cantidad seleccionada entre: 0,5, 1 y 2 mg en peso del Compuesto B. Tales formas galénicas farmacéuticas orales sólidas exhiben propiedades mejoradas. Tales propiedades mejoradas ayudan a garantizar un tratamiento seguro y eficaz.

55 Otro aspecto de esta invención se refiere a formas galénicas farmacéuticas orales sólidas en forma de comprimidos, que contienen el Compuesto A en los cuales el comprimido A está en una forma micronizada. Tales formas galénicas farmacéuticas orales sólidas exhiben propiedades mejoradas. Tales propiedades mejoradas ayudan a garantizar un tratamiento seguro y eficaz.

60 Otro aspecto de esta invención se refiere a formas galénicas farmacéuticas orales sólidas en forma de comprimidos que contienen el Compuesto A en las que al menos un 50% de las partículas del Compuesto A tienen un tamaño de

partícula de 30 micras o menos, convenientemente al menos un 50% de las partículas del Compuesto A tienen un tamaño de partícula de 10 micras o menos, convenientemente al menos un 50% de las partículas del Compuesto A tienen un tamaño de partícula de 5 micras o menos. Tales formas galénicas farmacéuticas orales sólidas exhiben propiedades mejoradas. Tales propiedades mejoradas ayudan a garantizar un tratamiento seguro y eficaz.

Otro aspecto de esta invención se refiere a formas galénicas farmacéuticas orales sólidas en forma de comprimidos que contienen el Compuesto A en el que la cantidad de compuesto no solvatado (o Compuesto B como se utiliza en la presente) no excede aproximadamente un 20%, convenientemente la cantidad de compuesto no solvatado no excede aproximadamente un 15%, convenientemente la cantidad de compuesto no solvatado no excede aproximadamente un 10%, convenientemente la cantidad de compuesto no solvatado no excede aproximadamente un 5%, convenientemente la cantidad de compuesto no solvatado no excede aproximadamente un 2%. Tales formas galénicas farmacéuticas orales sólidas exhiben propiedades mejoradas. Tales propiedades mejoradas ayudan a garantizar un tratamiento seguro y eficaz.

La presente divulgación también se refiere a un comprimido como el descrito en las reivindicaciones para su uso en un método para tratar cáncer en un mamífero, incluido un ser humano, donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una forma galénica farmacéutica oral sólida, convenientemente un comprimido, de la presente invención que contiene una cantidad del Compuesto A seleccionada entre: 0,5, 1 y 2 mg en peso del Compuesto B.

También se describen métodos para coadministrar una forma galénica farmacéutica oral sólida de la presente invención con principios activos adicionales, convenientemente los principios activos adicionales son agentes antineoplásicos.

#### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

Figura - 1 La Figura 1 muestra los datos de exposición (ABC) del Compuesto A en estudios preclínicos en un modelo en ratas.

Figura - 2 La Figura 2 muestra los datos de estabilidad de comprimidos de 1 mg que contienen el Compuesto A expuestos a cuatro condiciones de almacenamiento diferente.

#### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

El Compuesto A presenta problemas únicos al formulador cuando intenta formular este compuesto en una forma galénica farmacéutica oral sólida, convenientemente un comprimido, convenientemente una cápsula, dentro de la ventana terapéutica del Compuesto A, especialmente a escala comercial. Tales problemas incluyen, sin carácter limitante, la tendencia del compuesto a volver a una forma desolvatada insoluble cuando se expone a la humedad durante el proceso de formulación, disolución lenta del compuesto desde las formas galénicas sólidas, y que el Compuesto A puede experimentar fotoinestabilidad.

Una materialización significativa de estos problemas tendrá un efecto adverso en la administración *in vivo* del Compuesto A.

Sería deseable proporcionar el Compuesto A en una forma de comprimido a escala comercial, ya que los comprimidos tienen a proporcionar una mayor exactitud de dosificación, administración conveniente, mayor durabilidad y estabilidad durante el almacenamiento, tiempo de producción más corto, y rentabilidad y eficacia en el almacenamiento, empaquetado y envío. Desafortunadamente, la fotoinestabilidad del Compuesto A se convierte en un potencial problema en las formas en comprimido.

En una realización, la presente invención se refiere a formas galénicas farmacéuticas orales sólidas que contienen el Compuesto A, en forma de comprimidos. Convenientemente estas formas galénicas sólidas se producen a escala comercial.

Se ha observado que el Compuesto A puede experimentar fotoinestabilidad. La posibilidad de niveles inaceptables de fotodegradación es de particular importancia y que los productos de degradación fotocatalizados pueden ser potencialmente tóxicos.

Se ha descubierto recientemente que los comprimidos del Compuesto A que están recubiertos con un recubrimiento de tipo película coloreado acuoso, convenientemente un recubrimiento de tipo película coloreado que contiene óxido de hierro, por ejemplo, Opadry® amarillo o rosa, muestran una mejor fotoestabilidad. Esta mejor estabilidad da lugar a una reducción de los niveles de productos de degradación fotocatalizada formados tras la exposición a la luz. Tal mejor estabilidad ayuda a garantizar un tratamiento seguro y eficaz.

En una realización, la presente invención se refiere a comprimidos que contienen el Compuesto A que están recubiertos con un recubrimiento de tipo película coloreado acuoso. Convenientemente estas formas de tipo comprimido se producen a escala comercial. Estas formas de tipo comprimido ayudan a proporcionar un tratamiento seguro y eficaz.

Se ha observado que el Compuesto A puede provocar efectos tóxicos cuando se administra en dosis elevadas. Se ha descubierto que el Compuesto A, cuando se administra en una cantidad seleccionada entre aproximadamente 0,5 mg, 1 mg y 2 mg, basada en la cantidad de Compuesto B, es suficiente para proporcionar el nivel terapéutico deseado del fármaco pero inferior a la cantidad que presenta un perfil de efectos secundarios inaceptable, o dentro de la ventana terapéutica del Compuesto A.

En una realización, la presente invención se refiere a comprimidos que contienen el Compuesto A en una cantidad seleccionada entre: aproximadamente 0,5 mg, 1 mg y 2 mg basada en la cantidad del Compuesto B. Estas concentraciones de los comprimidos ayudan a proporcionar un tratamiento seguro y eficaz.

Se ha observado que el Compuesto A puede experimentar desolvatación durante la manipulación y formulación que da como resultado que se forme el Compuesto B no solvatado. El Compuesto B es mucho menos soluble que el Compuesto A, lo que tiene un impacto negativo en su farmacodinámica cuando se libera a partir de una composición farmacéutica. Se ha observado que las formulaciones farmacéuticas en forma de comprimidos, en las que la cantidad de Compuesto B desolvatado no excede un 20%, convenientemente no excede un 15%, convenientemente no excede un 10%, convenientemente no excede un 5%, convenientemente no excede un 2%, cuando se comparan con el Compuesto A, proporcionan un perfil de liberación/farmacodinámico aceptable.

En una realización, la presente invención se refiere a comprimidos que contienen el Compuesto B en una cantidad que no excede aproximadamente un 20%, convenientemente aproximadamente un 15%, convenientemente aproximadamente un 10%, convenientemente aproximadamente un 5%, convenientemente aproximadamente un 2% de la cantidad del Compuesto A. Tales comprimidos ayudan a proporcionar un tratamiento seguro y eficaz.

Se ha observado que el Compuesto A puede exhibir una exposición y absorción deficientes tras la administración *in vivo*. Se ha observado que las formulaciones farmacéuticas en forma de comprimidos, en las que el Compuesto A está micronizado, convenientemente donde al menos un 50% de las partículas del Compuesto A tienen 30 micras o menos, convenientemente al menos un 50% de las partículas del Compuesto A tienen 10 micras o menos, convenientemente al menos un 50% de las partículas del Compuesto A tienen 5 micras o menos, proporcionan un perfil de exposición/absorción aceptable.

En una realización, la presente invención se refiere a comprimidos que contienen el Compuesto A en forma micronizada, convenientemente donde al menos un 50% de las partículas del Compuesto A tienen 30 micras o menos, convenientemente al menos un 50% de las partículas del Compuesto A tienen 10 micras o menos, convenientemente al menos un 50% de las partículas del Compuesto A tienen 5 micras o menos. Tales comprimidos ayudan a proporcionar un tratamiento seguro y eficaz.

Como se utiliza en la presente, la expresión «mejores propiedades» y derivados de esta, contempla varias ventajas respecto al perfil farmacocinético de la liberación *in vivo* del Compuesto A a partir de una formulación, convenientemente una forma galénica farmacéutica oral sólida, convenientemente un comprimido, que utiliza un aspecto de la presente invención cuando se compara con una formulación que no utiliza ese aspecto de la presente invención, convenientemente la formulación se produce a escala comercial. Los ejemplos de mejores propiedades incluyen: mayor biodisponibilidad oral, mejor estabilidad física y química, mejor fotoestabilidad, un perfil farmacocinético uniforme, un mejor perfil farmacocinético y una velocidad de disolución uniforme.

Tal como se utilizan en la presente, el término «fármaco» o la expresión «principio activo» y derivados de estos, a menos que se defina de otra manera, se refieren al Compuesto A o sulfóxido de dimetilo con *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-1-*il*]fenil}acetamida.

Tal como se utiliza en la presente el «Compuesto B» y los derivados de estos se refieren a *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-1-*il*]fenil}acetamida, como el compuesto libre o no salino y no solvatado. El Compuesto B también se refiere a la cantidad de compuesto libre o no salino y no solvatado en una cantidad del Compuesto A.

La expresión «escala comercial» y derivados de esta, tal como se utilizan en la presente, se refieren a la preparación de una escala de lote superior a 20 kg de una mezcla de compresión directa, convenientemente superior a 50 kg, convenientemente superior a 75 kg o un tamaño de lote conveniente para preparar al menos aproximadamente 50 000 formas galénicas farmacéuticas orales sólidas en forma de comprimidos, convenientemente hasta 75 000 formas galénicas farmacéuticas orales sólidas en forma de comprimidos, convenientemente al menos 100 000 formas galénicas farmacéuticas orales sólidas en forma de comprimidos.

La expresión «cantidad eficaz» y derivados de esta se refieren a aquella cantidad de un fármaco o principio activo que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que busca, por ejemplo, un investigador o médico. Además, la expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no haya recibido tal cantidad, da como resultado un tratamiento, curación o prevención mejorados, o una mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una reducción en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

Tal como se utilizan en la presente, el término «formulación» y derivados de este, a menos que se definan de otra manera, se refieren a formas galénicas farmacéuticas orales sólidas en forma de comprimidos de la invención que contienen el Compuesto A.

El término «coadministración», tal como se utiliza en la presente, se refiere a la administración simultánea o a cualquier forma de administración secuencial por separado de una forma galénica farmacéutica oral sólida que contiene el Compuesto A y un agente o agentes activos adicionales, de los que se sabe que son útiles en el tratamiento del cáncer, incluidos el tratamiento por radiación y quimioterapia. La expresión «agente o agentes activos adicionales», tal como se utiliza en la presente, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico del que se sabe que demuestra propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento para el cáncer. Tal como se utiliza en la presente, «agente o agentes activos adicionales» se utiliza indistintamente con un agente o agentes antineoplásicos adicionales. Preferentemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran en una estrecha proximidad temporal entre sí. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma galénica, por ejemplo, un compuesto se puede administrar por inyección y otro compuesto se puede administrar por vía oral. Convenientemente, la «coadministración» consistirá esencialmente en una forma galénica farmacéutica oral sólida que contiene el compuesto A y una segunda forma galénica farmacéutica que contiene un agente activo adicional. Convenientemente, la «coadministración» consistirá esencialmente en una forma galénica farmacéutica oral sólida que contiene el compuesto A, una segunda forma galénica farmacéutica que contiene un agente activo adicional y una tercera forma galénica farmacéutica que contiene otro agente activo adicional.

Típicamente, en el tratamiento del cáncer de la presente invención, se puede coadministrar cualquier agente antineoplásico que tenga actividad contra un tumor susceptible de ser tratado. Se pueden consultar ejemplos de tales agentes en Cancer Principles and Practice of Oncology de V.T. Devita y S. Hellman (editores), 6.<sup>a</sup> edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un experto en la técnica sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y del cáncer involucrados. Los agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, sin carácter limitante, agentes antimicrotubulares tales como diterpenoides y alcaloides de la vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes tales como mostazas de nitrógeno, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triacenos; agentes antibióticos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicina; inhibidores de la topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos de antifolato; inhibidores de la topoisomerasa I tales como las camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de la vía de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de tipo tirosina-cinasa que no son receptores; agentes inmunoterápicos; agentes proapoptóticos; inhibidores de la señalización del ciclo celular; inhibidores del proteasoma; e inhibidores del metabolismo del cáncer.

Son ejemplos de un agente o agentes activos (agentes antineoplásicos) adicionales para su uso combinados o coadministrados con una forma galénica farmacéutica de la presente invención los agentes quimioterápicos.

Convenientemente, el compuesto con actividad farmacéutica en un comprimido como se describe en las reivindicaciones se utiliza combinado con un inhibidor de B-Raf. Convenientemente, la *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobencenosulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, que se divulga y reivindica en la Solicitud Internacional N.º PCT/US2009/042682, que tiene una fecha de presentación internacional de 4 de mayo de 2009. Se puede preparar *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobencenosulfonamida como se describe en la Solicitud Internacional N.º PCT/US2009/042682.

La expresión «mezcla en seco» y derivados de esta, tal como se utiliza en la presente, se refiere a partículas formuladas que comprenden el Compuesto A y/o diluyentes y/o aglutinantes y/o lubricantes y/o desintegrantes de modo que las partículas son adecuadas para ser utilizadas en la preparación de formas galénicas farmacéuticas orales sólidas en forma de comprimidos y se producen mediante mezcla en seco o granulación en seco. Es posible administrar la mezcla en seco directamente a un sujeto que la necesita como un medicamento. Sin embargo, se anticipa que el mejor uso de la mezcla en seco es en la preparación de formas galénicas farmacéuticas orales sólidas en forma de comprimidos, como se ha indicado anteriormente.

Las expresiones «forma galénica farmacéutica oral sólida» y «forma galénica sólida» y derivados de estas, tal como se utilizan en la presente, a menos que se definan de otra manera, se refieren a un preparado farmacéutico final que comprende el Compuesto A, tal como comprimidos como los descritos en las reivindicaciones (incluidas versiones recubiertas de cualquiera de tales comprimidos) que son adecuados para la administración *in vivo*.

5 Cuando se indica que un excipiente para uso en la presente está sustancialmente exento de agua, se contempla que el excipiente podría contener cantidades minoritarias de agua, por ejemplo; aproximadamente un 5% en peso o menos, convenientemente aproximadamente un 2,5% en peso o menos, convenientemente aproximadamente un 1% en peso o menos. En este aspecto de la invención, se cree que en el componente excipiente pueden estar presentes cantidades muy minoritarias de agua sin que afecte de manera negativa al comportamiento de la forma galénica sólida, convenientemente el comprimido.

15 Convenientemente, las formas galénicas farmacéuticas orales sólidas, tales como los comprimidos reivindicados, de la presente invención comprenden el Compuesto A, un diluyente (también conocido como relleno o agente formador de masa), y convenientemente también un aglutinante y/o un lubricante y/o un desintegrante. Los expertos en la técnica reconocerán que un material dado puede proporcionar una o más funciones en la formulación de tipo comprimido, aunque el material se incluye principalmente para una función primaria. Los porcentajes de diluyente, aglutinante, lubricante y desintegrante proporcionados en la presente y en las reivindicaciones son en peso del comprimido.

20 Los diluyentes proporcionan masa, por ejemplo, para hacer que el comprimido tenga un tamaño práctico para el procesamiento. Los diluyentes también pueden ayudar en el procesamiento, por ejemplo, proporcionando mejores propiedades físicas tales como flujo, compresibilidad y dureza del comprimido. Debido al porcentaje relativamente elevado de diluyente y la cantidad de contacto directo entre el diluyente y el compuesto activo en la formulación farmacéutica típica, la interacción del diluyente con el compuesto activo es de particular interés para el formulador. Los ejemplos de diluyentes adecuados para su uso en la presente invención incluyen los siguientes o las versiones anhidras de estos: rellenos hidrosolubles y rellenos no solubles en agua, tales como fosfato de calcio (por ejemplo, di- y tribásico, hidratado o anhidro), sulfato de calcio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, caolín, lactosa que está sustancialmente exenta de agua, lactosa anhidra o secada por pulverización de manera conveniente (de manera global como se utiliza en la presente), celulosa (por ejemplo, celulosa microcristalina, celulosa en polvo), almidón pregelatinizado, almidón, lactitol, manitol, sorbitol, maltodextrina, azúcar en polvo, azúcar compresible, sacarosa, dextrosa e inositol. Los diluyentes que están sustancialmente exentos de agua son adecuados para los comprimidos de la presente invención. En una realización de la presente invención, el diluyente está compuesto por uno de manitol y celulosa microcristalina o por los dos.

35 Las formas galénicas farmacéuticas orales sólidas, tales como los comprimidos reivindicados, de la presente invención comprenden típicamente de aproximadamente un 25% a un 89% de uno o más diluyentes.

40 Un aspecto de la presente invención comprende comprimidos farmacéuticos, donde los comprimidos se formulan utilizando un diluyente o diluyentes que están sustancialmente exentos de agua.

45 Los aglutinantes confieren propiedades cohesivas al material en polvo. Los ejemplos de aglutinantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen los siguientes o una versión anhidra de estos: hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC) y etilcelulosa (EC), polivinilpirrolidona. Los aglutinantes que están sustancialmente exentos de agua son adecuados para los comprimidos de la presente invención. En una realización de la presente invención, el aglutinante es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o Hipromelosa.

50 Las formas galénicas farmacéuticas orales sólidas, tales como los comprimidos reivindicados, de la presente invención comprenden típicamente hasta aproximadamente un 2-8% de aglutinante tal como aproximadamente un 2%, aproximadamente un 3%, aproximadamente un 4%, aproximadamente un 5%, aproximadamente un 6%, aproximadamente un 7% y aproximadamente un 8% p/p. Las formulaciones comprenden convenientemente hasta aproximadamente un 5% de aglutinante.

55 Un aspecto de la presente invención comprende comprimidos farmacéuticos, donde los comprimidos se formulan utilizando un aglutinante o aglutinantes que están sustancialmente exentos de agua.

60 Los lubricantes se utilizan por lo general para mejorar el procesamiento, por ejemplo, para evitar la adhesión del material de elaboración al equipo de manufacturación, reducir la fricción entre partículas, mejorar la tasa de flujo de la formulación y/o ayudar a la eyección de las formulaciones desde el equipo de elaboración. Los ejemplos de lubricantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen los siguientes o versiones anhidras de estos: talco, estearatos (por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, palmitoestearato), ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, behanato de glicerilo, polietilenglicol, polímeros de óxido de etileno (por ejemplo, CARBOWAX), parafina líquida, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, oleato de sodio, fumarato de estearilo y de sodio, DL-leucina y derivados de sílice (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, sílice coloidal, sílice

pirógena y silicoaluminato de sodio). Los lubricantes que están sustancialmente exentos de agua son adecuados para los comprimidos de la presente invención. En una realización de la presente invención, el lubricante es estearato de magnesio.

5 Las formas galénicas farmacéuticas orales sólidas, tales como los comprimidos reivindicados, de la presente invención comprenden típicamente hasta aproximadamente un 2% de lubricante. Las formulaciones comprenden convenientemente hasta aproximadamente un 1%, convenientemente hasta aproximadamente un 0,75% de lubricante.

10 Un aspecto de la presente invención comprende comprimidos farmacéuticos, donde los comprimidos se formulan utilizando un lubricante o lubricantes que están sustancialmente exentos de agua.

Se emplean desintegrantes para facilitar la rotura o desintegración de la formulación después de la administración. Los ejemplos de desintegrantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen los siguientes o una versión anhidra de estos: almidones, celulosas, gomas, polímeros reticulados y agentes efervescentes, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón pregelatinizado, almidón de maíz modificado, croscarmelosa de sodio, crospovidona, glicolato de almidón y sodio, Veegum HV, metilcelulosa, celulosa microcristalina, celulosa, dióxido de silicio coloidal, goma de celulosa modificada (por ejemplo, Ac-Di-Sol R), agar, bentonita, arcilla montmorillonítica, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, resinas de intercambio iónico (por ejemplo, poliacrina de potasio), ácido alginico y alginatos, goma guar, pulpa de cítricos, carboximetilcelulosa y sales de estos tales como laurilsulfato de sodio, silicato de aluminio y magnesio, silicato de aluminio hidratado, bicarbonato de sodio mezclado con un acidulante tal como ácido tartárico o ácido cítrico. Los desintegrantes que están sustancialmente exentos de agua son adecuados para los comprimidos de la presente invención. En una realización de la presente invención, el desintegrante está compuesto por uno o más de: croscarmelosa de sodio, laurilsulfato de sodio y dióxido de silicio coloidal.

Las formas galénicas farmacéuticas orales sólidas, tales como los comprimidos reivindicados, de la presente invención comprenden una cantidad de un 2% a aproximadamente un 5% de desintegrante, convenientemente aproximadamente un 2%, aproximadamente un 3%, aproximadamente un 4% y aproximadamente un 5% p/p. Las formulaciones comprenden convenientemente aproximadamente un 3% de desintegrante.

Un aspecto de la presente invención comprende comprimidos farmacéuticos, donde los comprimidos se formulan utilizando un desintegrante o desintegrantes que están sustancialmente exentos de agua.

35 Cuando se administra *in vivo*, cada compuesto farmacéutico actúa de manera única en lo que se refiere a los niveles del fármaco terapéutico. Además, los compuestos con actividad farmacéutica están asociados a menudo con efectos secundarios indeseables tales como toxicidad (por ejemplo, genotoxicidad, teratogenicidad) y manifestaciones físicas o psicológicas indeseables. Además de equilibrar las propiedades químicas del fármaco con las de los excipientes, el fármaco se debe administrar en una cantidad específica que sea suficiente para proporcionar el nivel terapéutico deseado del fármaco pero inferior a la cantidad que presenta un perfil de efectos secundarios inaceptable, o dentro de una ventana terapéutica para ese fármaco particular. Una realización de esta invención se refiere a la administración del Compuesto A en una cantidad suficiente para proporcionar el efecto terapéutico deseado y un perfil de efectos secundarios aceptable.

#### 45 **Concentración de la dosis**

Se realizaron numerosos estudios utilizando *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-1-il]fenil}acetamida en modelos en animales en un intento de establecer un intervalo de selección de la dosis para los estudios en seres humanos. Los modelos en animales incluyeron lo siguiente.

Farmacocinética y metabolismo en animales

55 Se estudiaron la farmacocinética, absorción, distribución, metabolismo y eliminación de *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-1-il]fenil}acetamida y solvatos de esta, incluido el solvato con sulfóxido de dimetilo (denominado de manera global «Compuesto» cuando se utiliza en relación con modelos en animales o ensayos clínicos en seres humanos) en una serie de estudios *in vitro* y con estudios *in vivo* orales (alimentación oral forzada) e IV en ratón Balb/c, rata Sprague Dawley (a menos que se indique lo contrario), perro Beagle y mono cinomolgo utilizando el Compuesto no marcado y marcado con [14C]. Se incluye una lista de estos estudios, junto con los resultados clínicos en seres humanos obtenidos posteriormente, en la Tabla 1 a continuación. Para los estudios *in vivo* se utilizaron varias formulaciones. Para la dosificación oral, se administraron soluciones o suspensiones. Además, algunos estudios de farmacocinética y toxicidad utilizaron el Compuesto micronizado, incluidos los estudios de toxicidad de 13 semanas en ratas y perros.

Tabla 1 Lista de estudios farmacocinéticos y de metabolismo del producto con el «Compuesto»

Tipo de estudio	Vía	Dosis (mg/kg) [mg/m <sup>2</sup> ]	Forma	Especie	N.º/Grupo
<b>Dosis única</b>					
Aumento de la dosis	IV u oral IV u oral IV u oral IV u oral Oral	de 0,3 a 3 de 0,3 a 10 0,3 0,3 3, 10, 30, 100	A/B/H <sup>SOL</sup> A/B/H <sup>SOL</sup> A/H <sup>SOL</sup> B H <sup>SOL</sup>	Ratón Rata Perro Mono Rata	3H 3M 3M 3M 3M
Aumento de la dosis	Oral	[24, 80, 240, 800] de 0,013 a 3 [de 0,25 a 60]	B	Perro	1M/1H
<b>Toxicocinéticas de dosis repetidas</b> hasta 13 semanas hasta 13 semanas	Oral Oral	[de 0,125 a 24] [0,1510]	B B	Rata Perro	Hasta 18M/H hasta 6M/6H
<b>Distribución</b> Unión a proteínas plasmáticas Asociación de células sanguíneas	<i>In vitro</i>	5 µM 0,5, 5 µg/mL	A	especie no clín. Ser humano	NA
Sustrato de Pgp y permeabilidad pasiva Inhibición de Pgp/OATP1B1/1B3 Sustrato de BCRP; permeabilidad pasiva e inhibición Permeabilidad en MDCKII-MDR1 QWBA Concentración en sangre, plasma e hígado Concentraciones en sangre y plasma	<i>In vitro</i> <i>In vitro</i> <i>In vitro</i> <i>In vitro</i> Oral Oral Oral	hasta 5 µM hasta 50 µM hasta 100 µM de 0,115 a 11,5 µM 1 [8] 1 [8] 0,5 [10]	B/[ <sup>14</sup> C]B B [ <sup>14</sup> C]B/B B [ <sup>14</sup> C]B [ <sup>14</sup> C]B [ <sup>14</sup> C]B	Ser humano Ser humano Ser humano Ser humano Rata Rata Perro	NA NA NA NA 7M 15M/15H 3M/3H
<b>Metabolismo</b> Estabilidad sanguínea humana Aclaramiento intrínseco Estabilidad metabólica y determinación del perfil Metabolismo oxidativo Bioactivación oxidativa Metabolismo hepático Metabolismo hepático (IPRL) Inhibición de CYP (3 estudios realizados) Activación de PXR Inducción de CYP	<i>In vitro</i> <i>In vitro</i> <i>In vitro</i> <i>In vitro</i> <i>In vitro</i> <i>In vitro</i> <i>In vitro</i> <i>In vitro</i> <i>In vitro</i> <i>In vitro</i>	5 µg/mL hasta 10 µM 5 µM 10 µM 12,5 µM 30 de 0,01 a 50 µM de 0,0002 a 10 µM de 0,01 a 10 µM	B A o B [ <sup>14</sup> C]B [ <sup>14</sup> C]B [ <sup>14</sup> C]B [ <sup>14</sup> C]B A o B B B	Ser humano especie no clín., Ser humano Ser humano Ser humano especie no clín., Ser humano Rata Ser humano Rata y Ser humano Ser humano	NA NA NA NA NA NA 5 NA NA 3
Inducción de CYP	Oral	0,1, 0,3, 1 [0,8, 2,4, 8]	B	Rata	4M
<b>Excreción</b>					

Eliminación	Oral	1 [8]	[ <sup>14</sup> C]B	Rata	3M/3H
Eliminación	Oral	0,5 [10]	[ <sup>14</sup> C]B	Perro	3M (BDC) 3M/3H

A = Compuesto (parent precursor); B = Compuesto (solvato con sulfóxido de dimetilo); H = Compuesto (solvato con ácido acético); [<sup>14</sup>C] = Compuesto marcado con [<sup>14</sup>C] (solvato con DMSO); BCRP = Siglas en inglés de proteína de resistencia del cáncer de mama; BDC = Siglas en inglés de vías biliares canuladas; CYP = Citocromo P450; HEK = Siglas en inglés de riñón embrionario humano; IV = Intravenoso; M = Macho; F = Hembra; NA = No aplicable; MDCKII-MDR1 = Siglas en inglés de riñón canino Madin-Darby de tipo II - resistencia a múltiples fármacos 1; OATP = Siglas en inglés de polipéptido transportador de aniones orgánicos; Pgp = P-glicoproteína; PXR = Siglas en inglés de receptor X de pregnano; QWBA = Siglas en inglés de autorradiografía de cuerpo completo cuantitativa; SOL = Formulación en solución.

**NOTA:** Las dosis orales se administraron mediante alimentación forzada oral (utilizando formulaciones en suspensión a menos que se indique lo contrario).

Farmacocinética y toxicología de dosis repetidas

5 En la Tabla 2 se presenta la exposición sistémica comparativa (ABC<sub>0-t</sub> y C<sub>máx</sub>) para los estudios de 13 semanas. Los estudios de intervalos de dosis en ratas con dosis de hasta 1 mg/kg/día durante 14 días y en perros con dosis de hasta 0,5 mg/kg/día (o 10 mg/m<sup>2</sup>/día) durante 10 días se llevaron a cabo antes de los estudios.

Tabla 2 Evaluación comparativa de la exposición sistémica media tras la administración oral del compuesto a ratas, perros y seres humanos

Especie (Duración)	Dosis (mg/m <sup>2</sup> /día)	Sexo	C <sub>máx</sub> (ng/mL)		ABC (ng.h/mL)		
			Final del estudio	Proporción entre animales y seres humanos <sup>a</sup>	Final del estudio	Proporción entre animales y seres humanos <sup>a</sup>	
Rata (3 semanas)	0,125	M	1,78	0,08	35,0	0,10	
		H	3,33	0,14	60,2	0,17	
	0,25	M	3,50	0,15	64,2	0,18	
		H	6,28	0,27	126	0,35	
	<b>0,5 (MTD)</b>	M	7,78	0,33	129	0,36	
		<b>H</b>	<b>13,0</b>	<b>0,56</b>	<b>211</b>	<b>0,59</b>	
	<b>1 (MTD)</b>	<b>M</b>	<b>13,3</b>	<b>0,57</b>	<b>218</b>	<b>0,61</b>	
		H	29,4	1,26	460	1,28	
Rata (13 semanas)	0,125	F	5,30	0,23	102	0,28	
	<b>0,25 (MTD)</b>	M	<b>5,34</b>	<b>0,23</b>	<b>95,4</b>	<b>0,27</b>	
		H	<b>8,03</b>	<b>0,34</b>	<b>158</b>	<b>0,44</b>	
	0,5	M	15,4 <sup>b</sup>	0,66	277 <sup>b</sup>	0,77	
		F	NC	NC	NC	NC	
	1,0	M	NC	NC	NC	NC	
Perro (3 semanas)	0,3	H	7,19	0,31	120	0,33	
	0,4 <sup>c</sup>	F	11,6	0,50	211	0,59	
	<b>0,5 (MTD)<sup>c</sup></b>	<b>H</b>	<b>12,3</b>	<b>0,53</b>	<b>205</b>	<b>0,57</b>	
		<b>M</b>	<b>9,37</b>	<b>0,40</b>	<b>159</b>	<b>0,44</b>	
	0,75 <sup>c</sup>	M	19,0 <sup>d</sup>	0,82	282 <sup>d</sup>	0,78	
	1,5 <sup>c,e</sup>	M	NC	NC	NC	NC	
Perro (13 semanas)	0,15	M	2,32	0,10	45,6	0,13	
		H	2,71	0,12	51,8	0,14	
	0,3	M	5,15	0,22	95,5	0,27	
		H	7,24	0,31	107	0,30	
	<b>0,45 (NOAEL)<sup>f</sup></b>	<b>M</b>	<b>8,42</b>	<b>0,36</b>	<b>128</b>	<b>0,36</b>	
		<b>H</b>	<b>9,78</b>	<b>0,42</b>	<b>150</b>	<b>0,42</b>	
	Ser humano	2 mg	M y H	23,3	NA	360	NA

NA = No aplicable; NC = No calculado.

**Nota:** Los datos son medias (n=3) a menos que se indique. Los valores en **negrita** son la dosis máxima tolerada (MTD, por sus siglas en inglés) o el nivel en el que no se observaron efectos adversos (NOAEL, por sus siglas en inglés) como se indica.

a. Proporciones dadas con respecto a las exposiciones humanas medias el Día 15 de dosificación diaria con una dosis de 2 mg.

a. Datos obtenidos de 2 ratas.

b. Datos obtenidos de 5 perros.

c. Datos obtenidos de 4 perros.

d. Para los perros que recibieron 1,5 mg/m<sup>2</sup>/día, el último día de administración de dosis fue el Día 7.

e. Los perros recibieron 0,6 mg/m<sup>2</sup>/día durante los primeros 11-12 días, un descanso farmacológico de aproximadamente 7 días y después 0,45 mg/m<sup>2</sup>/día durante el resto del estudio.

5 Se realizaron estudios toxicológicos *in vivo* en ratas Sprague Dawley y perros Beagle mediante alimentación oral forzada (Tabla 3). Los estudios se realizaron utilizando el solvato con DMSO del Compuesto formulado como una suspensión con un 1,5% de hidroxipropilmetilcelulosa, 5% de manitol y 0,2% de laurilsulfato de sodio. Para todos los estudios toxicológicos, las dosis se expresan en función de la superficie de área corporal (mg/m<sup>2</sup>). En general, para convertir dosis en mg/m<sup>2</sup> en mg/kg, se dividen las dosis por 8 para las ratas y por 20 para los perros.

Tabla 3 Estudios toxicológicos realizados con el Compuesto

Tipo de estudio	Vía	Dosis [mg/m <sup>2</sup> ]	Forma	Especie	N.º/Grupo
<b>Dosis única</b>					
Aumento de la dosis	Oral	24, 80, 240, 800	H	Rata	3 M
Aumento de la dosis	Oral	3, 10, 60	B	Perro	1 M/H
<b>Dosis repetidas</b>					
3 días	Oral	2,4, 24, 240	H	Rata	5 M
14 días (4 estudios realizados)	Oral	de 0,8 a 24	H	Rata	hasta 4M/4H
3 semanas	Oral	0,125, 0,25, 0,5, 1	B	Rata	de 10 a 16 M/H
13 semanas <sup>a</sup>	Oral	M: 0,25, 0,5, 1,0	B	Rata	de 12 a 18 M/H
10 días	Oral	F: 0,125, 0,25, 0,5	B	Perro	1 M/H
3 semanas	Oral	2,5, 5, 10 M: 0,5, 0,75, 1,5	B	Perro	de 3 a 5 M/H
13 semanas <sup>a</sup>	Oral	F: 0,3, 0,4, 0,5 0,15, 0,3, 0,6/0,45	B	Perro	de 4 a 6M/H
<b>Genotoxicidad</b>					
Ames	<i>In vitro</i>	de 1,5 a 2500 µg/placa	B	NA	NA
Linfoma de ratón	<i>In vitro</i>	de 5 a 150 µg/mL	B	NA	NA
Micronúcleo	Oral	7,3, 14,4	B	Rata	7M

B = Compuesto (solvato con sulfóxido de dimetilo); H = Compuesto (solvato con ácido acético); M = Macho; H = Hembra; NA = No aplicable.

10 f. El estudio toxicológico de la dosis repetida de 13 semanas estuvo seguido por un periodo de recuperación de 4 semanas.

A la vista de los resultados observados en modelos en animales, se realizaron los estudios de intervalo de la dosis para los ensayos clínicos en seres humanos de dosis única y dosis múltiples.

15 Farmacocinética, metabolismo del producto y farmacodinámica en seres humanos

Se obtuvieron datos PK preliminares en sujetos con tumores sólidos tras la administración oral de una dosis única o repetida de comprimidos del Compuesto. La parte de aumento de la dosis del primer estudio en el ser humano (FTIH, por sus siglas en inglés), conllevó la administración del Compuesto en uno de los 3 principales regímenes posológicos:

20 • Dosificación cada día con la dosis designada durante 21 días, seguida por 7 días sin el fármaco;

• Administración de una dosis de carga (LD, por sus siglas en inglés) tanto en el Día 1 como en el Día 2, o solo en el Día 1, seguido por dosificación continua cada día con la dosis designada; o

5 • Administración de la dosificación cada día de manera continuada sin dosis de carga.

Farmacocinética de dosis única

10 Se evaluó la farmacocinética de dosis única (Día 1) del Compuesto tras la administración oral de comprimidos del Compuesto en ayunas en el estudio FTIH en curso y los resultados preliminares se muestran en la Tabla 4. No se pudieron medir las concentraciones plasmáticas del Compuesto en todos los sujetos a lo largo del periodo temporal de 24 horas, especialmente para los sujetos a los que se les administraron dosis bajas comprendidas entre 0,125-0,50 mg. En general, los valores del ABC (0-24) y de C<sub>máx</sub> fueron proporcionales a la dosis hasta 6 mg, estuvieron por debajo de la proporcionalidad a la dosis después de 8 mg y estuvieron por encima de la proporcionalidad a la dosis después de la dosis de 10 mg. Con la mayoría de los sujetos se tomaron muestras hasta 24 h después de una dosis única y la semivida y ABC(0-inf) no se pudieron calcular. La mediana del T<sub>máx</sub> estuvo comprendida entre 1,0 y 3,0 horas. La variabilidad (CV%) media en la exposición estuvo comprendida entre un 13 y un 68% para la C<sub>máx</sub> y entre un 12 y un 56% para el ABC(0-24) en todos los regímenes posológicos.

20 Tabla 4 Parámetros farmacocinéticos preliminares tras la administración de una única dosis del Compuesto (Día 1)

Dosis (mg)	N	ABC (0-24) (ng*h/mL)	C <sub>máx</sub> (ng/mL)	T <sub>máx</sub> (h)	C <sub>24</sub> (ng/mL)
0,125	2 <sup>a</sup>	ND	0,62, 0	0,50, ND	0, 0
0,25	1 <sup>a</sup>	ND	0,34	1,03	0
0,5	2	2,13, 9,69	0,85, 1,21	1,5, 1,5	0, 0,31
1,0	2	13,5, 12,2	1,71, 1,96	1,5, 1,5	0,38, 0,27
2,0	3	56,2 (33%) (44,2-77,4)	6,83 (26%) (5,40-8,81)	1,5 (1,5-2,0)	1,49 (27%) (1,15-1,93)
2,5	9	71,1 (25%) (47,3-95,9)	9,68 (32%) (6,70-16,2)	1,5 (1,0-2,0)	1,81 (34%) (1,25-3,10)
3,0	12	81,4 (54%) (27,6-188)	11,5 (62%) (2,82-22,9)	1,25 (0,5-3,0)	3,35 (101%) (0,75-13,4)
4,0	3	223 (24%) (167-275)	27,1 (35%) (16,3-34,2)	1,0 (1,0-1,0)	8,77 (60%) (5,53-14,9)
6,0 <sup>b</sup>	10	197 (46%) (96,7-320)	23,2 (50%) (6,91-37,2)	1,5 (1,05-8,08)	6,58 (41%) (3,4-11,1)
8,0 <sup>b</sup>	7	161 (56%) (62,9-308)	14,9 (68%) (4,28-32,0)	3,0 (1,0-24,0)	5,81 (50%) (2,98-12,1)
10,0 <sup>b</sup>	4	884 (12%) (773-979)	78,7 (13%) (65,1-87,8)	1,5 (1,0-2,0)	25,5 (15%) (21,0-29,0)

Abreviaturas: BQL = Siglas en inglés de por debajo del límite de cuantificación del ensayo; ND = No disponible

Nota: Se enumeran los parámetros farmacocinéticos para los individuos si el número de pacientes ≤2; se enumeran como media (CV%) e intervalo si el número de pacientes >2; T<sub>máx</sub> se presenta como la mediana (intervalo); no se muestra T<sub>1/2</sub> ya que no se pudo identificar una fase terminal

g. Los sujetos en las cohortes de dosis baja tuvieron muestras limitadas (≤3 muestras cuantificables) y no se presenta el ABC; un sujeto tuvo BQL en todas las muestras.

h. Se administra como dosis de carga en el Día 1

Farmacocinética de múltiples dosis

25 Se evaluó la farmacocinética de dosis repetidas (Día 15) del Compuesto tras la administración oral de comprimidos del Compuesto en ayunas en el estudio FTIH y los resultados preliminares se muestran en la Tabla 5. El Compuesto

5 se acumuló con la dosificación diaria repetida con una proporción de acumulación media en la dosis recomendada de 2 mg cada día de 6,6. Los valores de la media de ABC(0-tau) y Cmáx en el Día 15 por lo general aumentaron de manera proporcional a la dosis (es decir, un incremento de 2 veces en la dosis dio como resultado un aumento de 2 veces en la exposición). Debido a la fase de eliminación larga, se calculó una semivida efectiva (T1/2, ef) de aproximadamente 5 días en función de la proporción de acumulación. La variabilidad entre sujetos (CV%) en la exposición estuvo comprendida entre un 27 y un 50% para la Cmáx y entre un 20 y un 41% para el ABC(0-24) en todos los regímenes posológicos.

Tabla 5 Parámetros farmacocinéticos preliminares tras la administración de dosis repetidas del Compuesto (Día 15)

Dosis (mg)	N	ABC (0-24) (ng.h/mL)	Cmáx (ng/mL)	Tmáx (h)	C24 (ng/mL)	AR	T1/2, ef (días)
0,125	2	17,8, 14,6	1,21, 1,58	1,0, 1,5	0,66, 0,58	NA	NA
0,25	1	31,1	2,08	1,5	1,16	NA	NA
0,50	2	60,1, 98,9	3,91, 5,38	2,1, 1,0	2,21, 4,29	28,3, 10,2	19,2, 6,7
1	2	243, 95,2	15,8, 7,96	0,75, 1,5	8,44, 19,1	18,1, 7,8	12,2, 5,1
2 <sup>a</sup>	12	376 (20%) (255-500)	23,0 (27%) (14,1-32,9)	1,75 (1,0-3,0)	12,3 (19%) (8,26-16,9)	6,57 (36%) (4,0-11,5)	4,20 (39%) (2,43, 7,61)
2,5 <sup>a</sup>	15	448 (41%) (215-865)	26,7 (50%) (12,4-63,2)	2,0 (1,0-24)	17,0 (53%) (6,86-40,5)	8,14 (42%) (3,23-14,1)	5,29 (45%) (1,87-9,40)
3 <sup>a</sup>	14	575 (36%) (259-968)	35,8 (39%) (15,6-60,9)	2,10 (0,5-10,0)	19,5 (42%) (7,77-35,5)	7,17 (64%) (1,50-17,8)	4,60 (72%) (0,63-12,0)
4	2 <sup>b</sup>	549, 946	43,8, 62,8	1,5, 1,0	42,8, 8,01	2,42, 3,45	1,30, 2,02

Abreviaturas: AR = siglas en inglés de proporción de acumulación; NA = No aplicable; T1/2, ef = Semivida efectiva

Nota: Se enumeran los parámetros farmacocinéticos para los individuos si el número de pacientes ≤2; se enumeran como media (CV%) y (min-máx) si el número de pacientes >2; Tmáx se presenta como la mediana (intervalo).

i. Contiene sujetos tanto en los regímenes de dosificación de carga como continua.

j. Se omitió el sujeto 1210 del análisis debido a que se retiró el fármaco.

10 Se tomaron muestras de sangre adicionales antes de la dosis en el Día 15 del Ciclo 1 y Día 1 de ciclos posteriores en la Parte 2 y Parte 3 para evaluar los niveles mínimos del estado estacionario del Compuesto. Las concentraciones mínimas medias después de aumentos de la dosis repetidos hasta 10 ciclos estuvieron comprendidas entre 10,0 y 18,9 ng/mL después de 2,0 mg diarios y entre 7,8 y 17,3 ng/mL después de 2,5 mg. Las concentraciones mínimas medias (CV%) en el Día 15 después de la dosificación repetida de 2,5 mg del Compuesto fueron de 16,8ng/mL (54%) y estuvieron comprendidas entre 0,68 y 49,0 ng/mL.

20 Después de revisar todos los datos disponibles, se seleccionó una dosis de 2 mg administrada una vez a diario en función de la tolerabilidad, relación de exposición-respuesta con marcadores farmacodinámicos en biopsias de tumores y actividad clínica. También se seleccionó una dosis de 0,5 mg para acomodar la dosificación de concentración más baja, por ejemplo, cuando se utiliza combinada con otro compuesto antineoplásico o cuando se requiere una reducción de la dosis debido a la toxicidad.

### 25 Fotoestabilidad del producto farmacológico

Durante el desarrollo de la formulación del Compuesto A, se detectó que el nivel de dos productos de degradación observados a RRT = 0,81 y RRT = 0,87 (por análisis de HPLC) excedió el límite de ICH para impurezas no calificadas de un 0,5% cuando se expuso directamente a las condiciones de luz ICH Q1B.

30 Efecto del recubrimiento en la exposición a la luz

35 Los comprimidos no recubiertos, 0,5, 1 y 2 mg, se expusieron a las condiciones de fotoestabilidad de ICH y se estudiaron para proporcionar información inicial de las impurezas a efectos comparativos. Los datos en la Tabla 6 muestran que las impurezas en RRT = 0,81 y RRT = 0,87 son superiores a un 0,5% para el núcleo de los comprimidos antes del recubrimiento.

La composición de los recubrimientos estudiados se proporciona en la Tabla 7. Entre las cinco formulaciones de recubrimiento estudiadas, Opadry® blanco proporcionó la menor cantidad de protección para una concentración de 1 mg, ya que los niveles de impurezas observados parecen ser similares a los comprimidos no recubiertos. Se estudiaron dos formulaciones diferentes de Opadry® rosa y Opadry® amarillo y todas proporcionaron una protección contra la luz adecuada.

Los datos de 1 mg mostraron que ambas formulaciones de Opadry® rosa y amarillo proporcionan una protección contra la luz adecuada. Esta protección no cambia cuando el nivel de colorante disminuye de un 4 a un 2% p/p. Con la protección de Opadry® rosa o amarillo, todos los comprimidos recubiertos demostraron una buena fotoestabilidad incluso bajo exposición directa a la luz (comprimidos en placas de Petri).

Tabla 6 Exposición a la luz del núcleo de comprimidos (no recubiertos) en placas de Petri

Concentración (mg)	Impurezas (% de área)		
	RRT = 0,81	RRT = 0,87	RRT = 0,89
0,5	0,73	0,90	0,07
1	0,50	0,61	<0,05
2	0,80	0,58	0,07

Tabla 7 Composición de los recubrimientos

Componente	Formulación Opadry (% p/p)				
	Blanco (OY-S-28876)	Rosa 1 (YS-1-14762-A)	Rosa 2 (03B140009)	Amarillo 1 (YS-1-12525-A)	Amarillo 2 (03B120006)
Hipromelosa 3 cP	--	29,50	--	32,58	--
Hipromelosa 6 cP	63,00	29,50	63,00	32,58	63,00
Dióxido de titanio	30,00	31,04	29,00	21,79	28,00
Macrogol/PEG400	7,00	8,00	7,00	8,00	7,00
Polisorbato 80	--	1,00	--	1,00	--
Óxido de hierro rojo	--	0,96	1,00	--	--
Óxido de hierro amarillo	--	--	--	4,05	2,00

Tabla 8 Exposición a la luz del comprimido recubierto en placas de Petri

Concentración (mg)	Recubrimiento	Impurezas (% de área)		
		RRT = 0,81	RRT = 0,87	RRT = 0,89
0,5	Blanco	2,0	0,40	ND
	Amarillo-2	0,94	0,08	ND
	Rosa-1	0,16	0,19	ND
	Rosa-2	0,14	0,16	<0,05
1	Blanco	0,58	0,44	<0,05
	Amarillo-1	0,10	0,13	ND

	Amarillo-2	0,10	0,13	ND
	Rosa-2	0,07	0,06	ND
2	Rosa-1	0,09	<0,05	ND

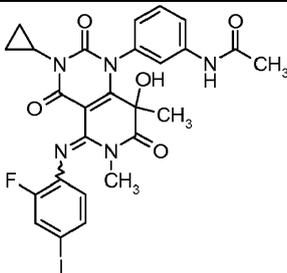
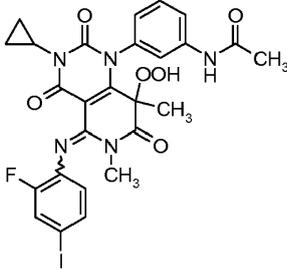
ND = No detectado.

Caracterización de impurezas

5 Aunque se observaron tres impurezas durante los estudios de fotoestabilidad, las impurezas a RRT = 0,81 y RRT = 0,87 estuvieron presentes en niveles significativos, mientras que el nivel de impureza a RRT 0,89 está por debajo del umbral de identificación de ICH. Las estructuras de RRT = 0,81 y RRT = 0,87 se determinaron y se proporcionan en la Tabla 9. Se denominan por la presente Impureza I e Impureza II, respectivamente.

10

Tabla 9 Estructuras de las impurezas

Número de código	Fórmula estructural
Impureza I (RRT 0,81)	
Impureza II (RRT 0,87)	
RRT 0,89	No se determina la estructura

15 A la vista de los resultados mostrados en las Tabla 6, 7 y 8, el color en el recubrimiento del comprimido parece desempeñar una función importante en la protección del Compuesto A de la degradación de la luz. Los recubrimientos de colores pueden evitar que se formen impurezas inducidas por la luz ya sea bloqueando físicamente la longitud de onda nociva o proporcionando protección química (combinándose con radicales oxidantes).

20 Ya que ambos colores de Opadry®, rosa y amarillo, contuvieron óxido de hierro y el Opadry® blanco no; se anticipa que los recubrimientos de tipo película con un color que contenga óxido de hierro eviten las impurezas inducidas por la luz en comprimidos que contienen el Compuesto A.

25 Como una alternativa a los recubrimientos de tipo película que contienen un colorante (no blanco), se pueden colocar los comprimidos no recubiertos, comprimidos recubiertos con cera, comprimidos recubiertos blancos y similares en un blíster o botella resistente a la luz para mantener el fármaco alejado de la luz.

**Tamaño de las partículas**

30 El beneficio de la micronización de la sustancia farmacológica y el uso de desintegrantes específicos para mejorar la exposición se confirmó con un estudio DMPK preclínico. La variabilidad de los datos de exposición preclínicos utilizando una sustancia farmacológica no micronizada suspendida en metilcelulosa al 0,5% («no micronizada» en la Tabla 10 más adelante) se consideró inaceptable (tanto dentro del estudio como entre estudios). Para estudiar si la variabilidad en la exposición se debió a la variabilidad de la uniformidad de la dosis así como también al área superficial de los sólidos suspendido, se realizó un experimento para determinar la estabilidad física de suspensiones preparadas con sustancia farmacológica no micronizada y micronizada; y con y sin desintegrantes especificados. Los resultados

de este experimento sugirieron que con el fin de garantizar una reproducibilidad adecuada de la dosis de la suspensión es necesario utilizar la sustancia farmacológica micronizada. Convenientemente, la sustancia farmacológica micronizada se utiliza con un desintegrante especificado o desintegrantes especificados. La suspensión preparada con sustancia farmacológica no micronizada y sin un desintegrante especificado, mostró una rápida sedimentación y aumento en el tamaño de las partículas.

Se preparó una formulación en suspensión a partir de sustancia farmacológica micronizada suspendida en un vehículo constituido por un 5% de manitol, un 1,5% de hipromelosa y un 0,2% de laurilsulfato de sodio («micronizada» en la Tabla 10 más adelante). Se prepararon dos concentraciones: 26,9 mcg/mL y 134,4 mcg/mL y se administraron las dosis el mismo día. En el tercer día, se administró la dosis de la suspensión de 134,4 mcg/mL de nuevo junto con una suspensión recién preparada de concentración similar, la Tabla 10 resume los datos de exposición (ABC) y la Figura 1 representa los resultados de los estudios preclínicos.

Tabla 10 Exposición en estudios en ratas preclínicos

Formulación		Área bajo la curva (ng x h/mL) - Media (D.E.) o [Intervalo]					Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	
		1	3	5	10	20	30	
no micronizada <sup>1</sup>					102 [69-140]			
no micronizada <sup>1</sup>					311 [296-333]	1081 [576-1352]	505 [397-628]	
micronizada C <sup>2</sup>	Día 1	140 (14)		1712 (158)				
	Día 3			1646 (403)				
	Día 3 NL			1888 (340)				

NL = Nuevo lote de la suspensión

1. Sustancia farmacológica no micronizada suspendida en metilcelulosa al 0,5%

2. Sustancia farmacológica micronizada suspendida en un 1,5% de hipromelosa, 0,2% de laurilsulfato de sodio, 5% de manitol

Figura 1 - Datos de exposición para el Compuesto A en los estudios preclínicos

Los datos en la Tabla 10 y Figura 1 indican que tanto la exposición media como la reproducibilidad mejoraron significativamente utilizando la suspensión micronizada, preparada a partir de la sustancia farmacológica micronizada. Convenientemente, la sustancia farmacológica micronizada está en una formulación con un desintegrante especificado o desintegrantes especificados, seleccionado convenientemente de uno o más de: laurilsulfato de sodio, dióxido de silico coloidal y croscarmelosa de sodio.

El término micronizado, tal como se utiliza en la presente, se refiere al uso estándar en la técnica según el que las partículas del fármaco se procesan, por ejemplo, por molienda, machacado y/o triturado, para reducir significativamente el tamaño de las partículas respecto a las producidas de manera natural durante la síntesis química. Convenientemente para el uso en el presente, al menos un 50% de las partículas objeto tienen 30 micras o menos, convenientemente al menos un 50% de las partículas tienen 10 micras o menos, convenientemente al menos un 50% de las partículas tienen 5 micras o menos.

Una distribución del tamaño de las partículas adecuada para las partículas del fármaco de la invención es de la siguiente manera.

X10: NLT 0,46 µm

X50: 1,0 - 4,2 µm

X90: NMT 10,6 µm

Se descubrió que la granulación húmeda o una técnica de formación de comprimidos que utiliza una concentración de agua significativa no es adecuada para preparar comprimidos del Compuesto A, especialmente a escala comercial, debido a que tras el contacto con agua durante el proceso de formulación, el Compuesto A puede revertir al Compuesto B que es significativamente menos soluble. Se llevaron a cabo experimentos para determinar el nivel aceptable del Compuesto B desolvatado en una forma galénica farmacéutica y las técnicas de formulación apropiadas.

**Desolvatación**

Contenido de DMSO según HPLC

Se utilizó un método de HPLC con elución en gradiente para determinar el contenido de DMSO en Comprimidos que contienen el Compuesto A. Las condiciones cromatográficas típicas se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11 - Condiciones cromatográficas/instrumento de HPLC para un contenido de DMSO típico

Detalles de la columna analítica (tipo, tamaño de partícula y dimensiones)	Atlantis T3, 250 x 4,6 mm, 5 µm (o alternativa validada)		
Temperatura de la columna	40 °C		
Fase móvil A	100% de agua		
Fase móvil B	100% de acetonitrilo		
Tasa de flujo	1,0 mL/min		
Longitud de onda del detector	UV a 195 nm		
Ensayo de contenido e impurezas			
Perfil de gradiente	Tiempo (min)	% de A	% de B
	0,0	100	0
	6,0	100	0
	7,0	20	80
	10,0	20	80
	10,1	100	0
30,0	100	0	
Volumen de inyección	5 µL		
Tiempo de recogida de datos/tiempo de notificación	10 min		
Tiempo de ejecución	30 minutos		

Los datos de estabilidad para los comprimidos de 1 mg que contienen el Compuesto A, preparado por lo general de acuerdo con el Ejemplo 2, expuestos a cuatro condiciones de almacenamiento diferentes (recuento de 30 en botellas de HDPE con desecante) se presentan en la Tabla 12 y Figura 2.

Tabla 12

Condiciones de almacenamiento	Tiempo (meses)	Muestra			
		Contenido (% de las especificaciones de la ficha técnica)	Contenido de DMSO (% del Compuesto A)	% de Desolvatación (Calculado)*	Disolución (% liberado) Media (mín - máx)
Especificación		90,0 - 110,0%	9,0 - 13,5	NMT 20%	Conforme a USP Q = 75% a 30 min.
Inicio	0	99,1	11,3	0	95 (92 - 98)
25 °C/ 60% de HR	3	98,8	11,0	2,65	97 (93 - 101)
	6	100,6	10,8	4,42	92 (90 - 95)
30 °C/ 75% de HR	3	98,5	10,9	3,54	91 (85 - 98)
	6	99,9	10,6	6,19	95 (91 - 100)
	1	98,7	10,8	4,42	94 (91 - 98)



utilizando un diluyente o diluyentes que están sustancialmente exentos de agua y las partículas del Compuesto A están micronizadas.

5 La micronización del compuesto A potencia la exposición biológica al incrementar el área superficial específica de la partícula, sí como también al proporcionar una uniformidad del contenido adecuada de la forma galénica sólida de concentración baja.

Además, el uso de un surfactante como se divulga en la presente potencia adicionalmente la exposición biológica al incrementar la humectabilidad del compuesto A micronizado.

10 En una realización de la presente invención, los comprimidos de las presentes reivindicaciones comprenden además:

(i) de aproximadamente un 0,3% a un 1,5% del Compuesto A;

15 (ii) de aproximadamente un 25% a un 89% de diluyente;

(iii) hasta aproximadamente un 8% de aglutinante, convenientemente hasta aproximadamente un 5%;

20 (iv) hasta aproximadamente un 2% de lubricante, convenientemente hasta aproximadamente un 0,75%;

(v) de un 2% a aproximadamente un 8% de desintegrante, convenientemente un 3%;

25 En las realizaciones anteriores, el diluyente es convenientemente una combinación de manitol y celulosa microcristalina, el aglutinante es convenientemente HPMC, el lubricante es convenientemente estearato de magnesio, y el desintegrante es convenientemente una combinación de laurilsulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal y croscarmelosa de sodio.

30 En una realización de la presente invención, los comprimidos se recubren con un recubrimiento de tipo película formado a partir de una composición de recubrimiento de tipo película acuosa. Las composiciones de recubrimiento de tipo película acuosas convenientes para su uso en la presente invención comprenden un polímero formador de películas, agua como vehículo y, opcionalmente, uno o más adyuvantes tales como los conocidos en la técnica del recubrimiento con películas. Convenientemente, el recubrimiento de tipo película contiene un pigmento coloreado.

35 Convenientemente, el pigmento coloreado contiene óxido de hierro.

40 El polímero formador de películas se selecciona entre recubrimientos con propiedades mecánicas (por ejemplo, resistencia mecánica, flexibilidad) adecuadas para cumplir los requisitos de comportamiento, tales como los necesarios para el entorno de uso (por ejemplo, perfil de disolución en fluidos gastrointestinales) y/o uso (por ejemplo, viscosidad de la solución) previstos. Los ejemplos de polímeros formadores de películas adecuados incluyen polímeros celulósicos (por ejemplo, éteres de celulosa tales como HPMC, HPC, MC, EC, HEC, CAP, etilcelulosasulfato de sodio, carboximetilcelulosa y similares); polivinilpirrolidona; zeína; y polímeros acrílicos (por ejemplo, copolímeros de ácido metacrílico/éster del ácido metacrílico tales como copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo y similares). En la presente invención, se prefieren los polímeros celulósicos, especialmente los éteres celulósicos y más especialmente HPMC y HPC. Los polímeros se proporcionan típicamente en soluciones de disolventes acuosos u orgánicos o dispersiones acuosas. Sin embargo, los polímeros se pueden proporcionar en forma seca, solos o en una mezcla en polvo con otros componentes (por ejemplo, un plastificante y/o colorante), con la que el usuario prepara una solución o dispersión mezclándola con el vehículo acuoso.

50 La composición del recubrimiento de tipo película acuosa comprende agua como un vehículo para los otros componentes, para facilitar su suministro a la superficie del comprimido. El vehículo puede comprender además opcionalmente uno o más disolventes hidrosolubles, por ejemplo, alcoholes (por ejemplo, metanol, isopropanol, propanol) y cetonas (por ejemplo, acetona). El experto puede seleccionar componentes de tipo vehículo apropiados para proporcionar una buena interacción entre el polímero formador de películas y el vehículo para garantizar buenas propiedades de la película. En general, la interacción polímero-vehículo se diseña para generar la máxima cadena polimérica para producir películas que tienen la mayor resistencia cohesiva y, por lo tanto, propiedades mecánicas. Los componentes también se seleccionan para proporcionar una buena deposición del polímero formador de películas sobre la superficie del comprimido, de modo que se logra una película coherente y adherente.

60 La composición de recubrimiento de tipo película acuosa puede comprender opcionalmente uno o más adyuvantes conocidos en la técnica tales como plastificantes, colorantes, agentes para reducir la adherencia, polímeros formadores de películas secundarios, fluidificantes, surfactantes (por ejemplo, para facilitar la extensión), maltodextrina y povidexrosa.

Los plastificantes proporcionan flexibilidad a la película, lo que puede reducir la aparición de grietas en la película y mejorar la adhesión al comprimido. Los plastificantes adecuados por lo general tendrán un grado elevado de compatibilidad con el polímero formador de películas y un grado de permanencia suficiente de modo que las propiedades del recubrimiento sean por lo general estables. Los ejemplos de plastificantes adecuados incluyen la glicerina, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, peso molecular de 200 a 20 000, incluidos PEG 400, 4000, 6000, 8000 y 20 000 de Union Carbide), triacetato de glicerina (también triacetina), monoglicérido acetilado, ésteres de citrato (por ejemplo, citrato de trietilo, acetilcitrato de trietilo, citrato de tributilo, acetilcitrato de tributilo), ésteres de ftalato (por ejemplo, ftalato de dietilo), aceite mineral y jarabe de glucosa hidrogenada. En una realización de la presente invención, el plastificante se escoge entre polietilenglicoles, triacetina, propilenglicol, glicerina y mezclas de estos.

Se observó que el Compuesto A era sensible a la degradación fotoinducida. Un recubrimiento de tipo película, convenientemente un recubrimiento de tipo película coloreado, es conveniente para mejorar la estabilidad.

La composición del recubrimiento de tipo película acuosa comprenderá típicamente de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 25%, convenientemente de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 20%, de sólidos de recubrimiento en el vehículo. En realizaciones adecuadas, los sólidos comprenderán típicamente de aproximadamente un 25% a aproximadamente un 70%, convenientemente de aproximadamente un 60% a aproximadamente un 70% de polímero formador de películas, de aproximadamente un 5% a aproximadamente un 10%, convenientemente de aproximadamente un 6% a aproximadamente un 8%, de plastificante y de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 35% de pigmento en colorante, en peso. En realizaciones adecuadas, el colorante comprende de aproximadamente un 0,5 a un 3% en peso.

Están comercializadas varias composiciones de recubrimiento de tipo película acuosas adecuadas. La composición del recubrimiento de tipo película acuosa se puede proporcionar en forma de una solución o dispersión. Como alternativa, la composición se puede proporcionar en una forma seca que se puede combinar con los componentes de tipo vehículo de acuerdo con las instrucciones del proveedor antes de recubrir el comprimido. Convenientemente, las composiciones de recubrimiento de tipo película acuosas son aquellas comercializadas por Colorcon, Inc. de West Point, PA, con el nombre comercial OPADRY y OPADRY II (los ejemplos no limitantes incluyen Opadry rosa YS-1-14762-A o 03B140009, Opadry amarillo YS-1-12525-A o 03B120006). Están disponibles tres composiciones como composiciones de recubrimiento de película secas que se pueden diluir en agua poco antes de su uso.

Los comprimidos también están convenientemente recubiertos para proporcionar un recubrimiento uniforme sin moteado. Los comprimidos están recubiertos habitualmente para proporcionar una ganancia en peso de comprimido seco de aproximadamente un 2 a aproximadamente un 5%, convenientemente de aproximadamente un 2,5 a un 4%.

Los núcleos del comprimido no recubiertos se recubren con las composiciones de recubrimiento de tipo película acuosas mediante métodos muy conocidos en la técnica utilizando equipo comercializado (por ejemplo, Thomas Accela-Cota, Vector Hi-Coater, Compu-Lab 36). En general, el proceso conlleva normalmente hacer rodar o voltear los comprimidos en una bandeja, o suspender los comprimidos en un cojín de aire (lecho fluidificado) y pulverizar de manera intermitente o continua (preferentemente continua) una niebla fina de microgotas atomizadas de la composición de recubrimiento sobre los comprimidos, donde las microgotas humectan, se extienden y coalescen sobre la superficie de los comprimidos para formar un recubrimiento de tipo película adherente y coherente. Los comprimidos se calientan habitualmente hasta de aproximadamente 40 a 50 °C, convenientemente de aproximadamente 45 a 50 °C, por ejemplo, con aire que tiene una temperatura de hasta aproximadamente 85 °C, convenientemente de aproximadamente 65 a 80 °C.

Las formas galénicas farmacéuticas orales sólidas de la invención se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces para tratar o prevenir un estado patológico, por ejemplo, como se describe en la Solicitud Internacional mencionada anteriormente N.º PCT/JP2005/011082 y la Publicación de Patente de Estados Unidos N.º 2006/0014768.

La invención también proporciona una forma galénica farmacéutica oral sólida, tal como el comprimido reivindicado, de la presente invención que comprende el Compuesto A y un portador farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento del cáncer.

Todos los excipientes utilizados en la presente son excipientes de grado farmacéutico estándar que se pueden adquirir de numerosos proveedores muy conocidos por los expertos en la técnica.

## Ejemplos

### Ejemplos de 1 a 3--Preparación del comprimido

Se prepararon comprimidos que comprendían el Compuesto A y los ingredientes de la Tabla 13 mediante compresión directa en seco.

Tabla 13

Componente	Concentración (mg, como Compuesto B)		
	0,5	1	2
Compuesto A, micronizado <sup>1</sup>	0,5635	1,127	2,254
Laurilsulfato de sodio	0,017	0,034	0,068
Dióxido de Silicio Coloidal	0,010	0,020	0,040
Manitol	95,47	101,509	106,95
Celulosa microcristalina	36,25	38,75	41,25
Hipromelosa	7,25	7,75	8,25
Croscarmelosa de sodio	4,35	4,65	4,95
Estearato de Magnesio	1,09	1,16	1,24
Opadry rosa YS-1-14762-A	NP	NP	4,95
Opadry amarillo YS-1-12525-A	4,35	NP	NP
Opadry blanco OY-S-28876	NP	4,65	NP
Agua purificada <sup>2</sup>	-	-	-
Peso total del comprimido	149,35	159,65	169,95

5 **Nota:**

1. La cantidad del Compuesto A requerida para conseguir las especificaciones de la ficha técnica del Compuesto B (el compuesto libre o no solvatado) se calcula utilizando el factor de conversiones molecular de 0,8873 para la proporción entre el Compuesto B (no solvatado) y el Compuesto A (el solvato con DMSO), y se basa en el valor de pureza del certificado de análisis. La cantidad de manitol se ajusta en consecuencia.

2. Se elimina el agua durante el procesamiento.

NP = no presente en la formulación.

15 **Mezcla**

La sustancia farmacológica micronizada, laurilsulfato de sodio, dióxido de silicio, croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina e hipromelosa se tamizan, si procede, y se transfieren a un mezclador de contenedor y se mezclan. El estearato de magnesio se tamiza, si procede, se transfiere al mezclador de contenedor y se mezcla durante un tiempo adicional.

**Compresión**

25 La mezcla lubricada se comprime en una prensa de comprimidos rotatoria para obtener el peso diana para cada concentración (145 mg, 155 mg y 165 mg que corresponden a 0,5 mg, 1 mg y 2 mg, respectivamente). Los comprimidos se muestrean para la monitorización en el proceso de la variación del peso individual, aspecto, dureza, grosor, friabilidad y tiempo de desintegración.

30 **Recubrimiento**

35 Los núcleos de comprimido se pulverizan con una suspensión acuosa de Opadry® rosa YS-1-14762-A (para la concentración de 2 mg), Opadry® amarillo YS-1-12525-A (para una concentración de 0,5 mg) u Opadry® blanco OY-S-28876 (para una concentración de 1 mg). El recubrimiento continúa hasta que se consigue una ganancia de peso diana de aproximadamente un 3%. A continuación los comprimidos se secan y se empaquetan a granel en recipientes de HDPE, con revestimientos de plástico y bolsas desecantes, y se almacenan hasta que se empaquetan.

## REIVINDICACIONES

1. Un comprimido farmacéutico que comprende:
- 5 a) un fármaco que es el solvato con sulfóxido de dimetilo de *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-1-il]fenil}acetamida en una cantidad seleccionada entre:
- 0,5 mg, 1 mg y 2 mg en peso de *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-1-il]fenil}acetamida;
- 10 donde
- b) el comprimido contiene de un 25% a un 89% en peso de uno o más excipientes, donde los excipientes contienen aproximadamente un 5% en peso o menos de agua; y
- 15 c) la cantidad de fármaco no solvatado no excede un 20%; y
- d) las partículas del fármaco están micronizadas.
- 20 2. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1 donde el solvato con sulfóxido de dimetilo de *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-1-il]fenil}acetamida está presente en una cantidad seleccionada entre 0,5 mg y 2 mg en peso de *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-1-il]fenil}acetamida.
- 25 3. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 donde la cantidad de fármaco no solvatado no excede aproximadamente un 15%.
4. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 donde la cantidad de fármaco no solvatado no excede aproximadamente un 10%.
- 30 5. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 donde la cantidad de fármaco no solvatado no excede aproximadamente un 5%.
6. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 donde la cantidad de fármaco no solvatado no excede aproximadamente un 2%.
- 35 7. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde al menos un 50% de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula de 30 micras o menos.
- 40 8. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde al menos un 50% de las partículas del fármaco tienen un tamaño de partícula de 5 micras o menos.
9. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el comprimido contiene de un 25% a un 89% en peso de uno o más excipientes seleccionados entre: celulosa microcristalina, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, almidón, lactosa, fosfato de dicalcio, lactitol, manitol, sorbitol y maltodextrina, donde los excipientes contienen aproximadamente un 5% en peso o menos de agua.
- 45 10. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el comprimido se produce en una escala adecuada para preparar al menos 50 000 comprimidos.
- 50 11. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el comprimido está recubierto con una película.
12. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el comprimido está recubierto con una película y donde el recubrimiento de tipo película contiene un colorante.
- 55 13. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el comprimido está recubierto con una película y donde el recubrimiento de tipo película contiene un colorante que contiene óxido de hierro.
- 60 14. Un comprimido farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento de cáncer en un ser humano que lo necesite.

15. Un proceso para preparar comprimidos farmacéuticos que contienen un fármaco que es el solvato con sulfóxido de dimetilo de *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-1-il]fenil}acetamida en una cantidad seleccionada entre: 0,5 mg, 1 mg y 2 mg en peso de *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-1-il]fenil}acetamida, comprendiendo el proceso los pasos de:
- 5
- mezclar:
- 10 el solvato con sulfóxido de dimetilo de *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-1-il]fenil}acetamida,
- uno o más excipientes, donde los excipientes contienen aproximadamente un 5% en peso o menos de agua, y excipientes adicionales,
- 15 para formar una mezcla; y
- comprimir la mezcla para obtener comprimidos;
- siempre que:
- 20 cada comprimido contenga el solvato con sulfóxido de dimetilo de *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-1-il]fenil}acetamida en una cantidad seleccionada entre:
- 25 0,5 mg, 1 mg y 2 mg en peso de *N*-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-1-il]fenil}acetamida;
- 30 cada comprimido contenga de un 25% a un 89% en peso de uno o más excipientes, donde los excipientes contienen aproximadamente un 5% en peso o menos de agua; y la cantidad de fármaco no solvatado no excede aproximadamente un 20%; y
- las partículas del fármaco estén micronizadas.

FIGURA 1

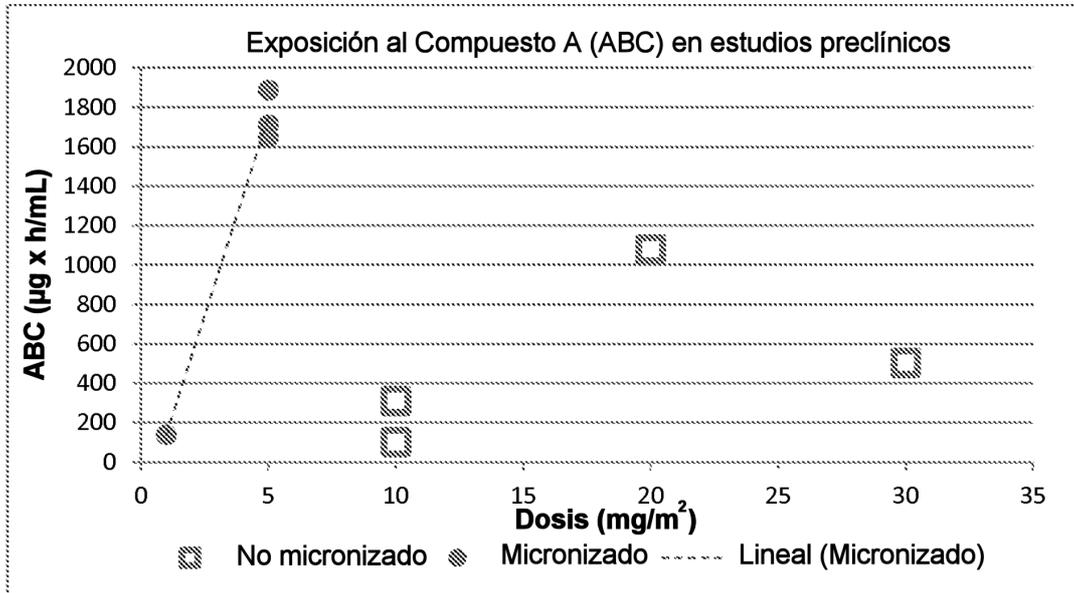


FIGURA 2

