

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 2 440 177

"FORMA DI DOSAGGIO FARMACEUTICA PER LA SOMMINISTRAZIONE ORALE DI UN
INIBITORE DELLA FAMIGLIA DI BCL-2"

Abbott GmbH & Co. KG,

con sede a Wiesbaden (Germania).

* * * * *

D E S C R I Z I O N E

CAMPO DELL'INVENZIONE

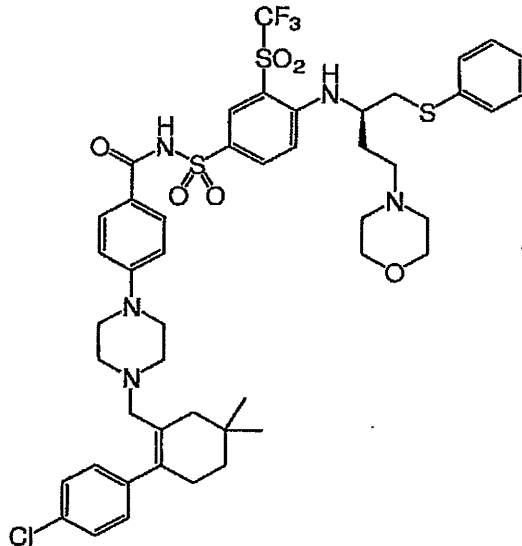
La presente invenzione riguarda una forma di dosaggio farmaceutica per la somministrazione orale di inibitori della famiglia di Bcl-2, un metodo di preparare la forma di dosaggio e un metodo di trattare disturbi proliferativi.

SFONDO

Proteine della famiglia di Bcl-2, ad esempio Bcl-2, Bcl-xL e McL-1, rendono le cellule in grado di evadere l'apoptosi. Queste proteine sono implicate nel cancro e altre malattie proliferative. Esse sono spesso sovra-regolate in cellule cancerose, dove esse sequestrano e neutralizzano proteine pro-apoptotiche, così rendendo possibile la sopravvivenza delle cellule cancerose nonostante la presenza di segnali che innescano l'apoptosi. Di conseguenza inibitori di proteine della famiglia BCL-2 sono utili candidati per la terapia del cancro. Numerosi inibitori sono stati descritti, per esempio in WO 2007/040650.

Un preferito inibitore della famiglia di Bcl-2 è N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-cicloes-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoi)-

4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenil-solfanil)metil)propil)ammino-3-((trifluorometil)solfonil)benzensolfonammide (ABT-263), la cui preparazione è descritta in US 2007/0027135. La struttura molecolare di ABT-263 è descritta sotto:



Sfortunatamente, le forme cristalline di questi composti sono caratterizzate da una più o meno pronunciata scarsa solubilità in liquidi acquosi che influenza il loro grado di dissoluzione e biodisponibilità. Una misura della potenziale utilità di una forma di dosaggio orale di un agente farmaceutico è la biodisponibilità osservata dopo la somministrazione orale della forma di dosaggio. Vari fattori possono influenzare la biodisponibilità di un farmaco quando somministrato oralmente. Questi fattori includono solubilità acquosa, assorbimento del farmaco attraverso il tratto gastrointestinale, forza di dosaggio ed effetto di primo passaggio. La solubilità acquosa è uno dei più importanti di questi fattori.

Per varie ragioni, quale osservanza da parte del paziente e mascheramento del sapore, una forma di dosaggio solida è normalmente preferita rispetto ad una forma di dosaggio liquida. In molti casi,

tuttavia, forme di dosaggio solide orali di un farmaco forniscono una biodisponibilità minore di soluzioni orali del farmaco.

Ci sono stati tentativi di migliorare la biodisponibilità fornita da forme di dosaggio solide formando soluzioni solide di farmaci. Soluzioni solide sono sistemi fisici preferiti poiché i componenti in esse formano prontamente soluzioni liquidi quando messe a contatto con un terreno liquido quale succo gastrico. La facilità di dissoluzione può essere attribuita almeno in parte al fatto che l'energia richiesta per la dissoluzione dei componenti da una soluzione solida è minore di quella richiesta per la dissoluzione dei componenti da una fase solida cristallina o microcristallina. È, tuttavia, importante che il farmaco rilasciato dalla soluzione solida rimanga solubilizzato in acqua nei fluidi acquosi del tratto gastrointestinale; altrimenti, il farmaco può precipitare nel tratto gastrointestinale, determinando bassa biodisponibilità.

WO 01/00175 divulga forme di dosaggio farmaceutiche meccanicamente stabili che sono soluzioni solide di ingredienti attivi in una matrice di agente ausiliario. La matrice contiene un omopolimero o un copolimero di N-vinilpirrolidone ed un surfattante liquido o semisolido.

WO 00/57854 divulga forme di dosaggio farmaceutiche meccanicamente stabili per la somministrazione perorale che contengono almeno un composto attivo, almeno un ausiliario formante matrice formabile termoplasticamente, e più di un 10% fino a 40% in peso di una sostanza attiva in superficie che ha un HLB di tra 2 e

18, è liquido a 20°C, o ha un punto di gocciolamento tra 20°C e 50°C.

US 2005/0208082 divulga una composizione solubilizzante comprendente una miscela di vitamina E TPGS e acido linoleico. La composizione solubilizzante è usata per disperdere un lipofilo in una fase acquosa. Il lipofilo può essere un lipofilo terapeuticamente efficace quale vitamine lipofiliche, coenzima Q10, carotenoidi, acido alfa-lipoico o acidi essenzialmente grassi.

US 2005/0236236 divulga composizioni farmaceutiche per la somministrazione di farmaci idrofobici, particolarmente steroidi. Le composizioni farmaceutiche includono un farmaco idrofobico, una sostanza di vitamina E ed un surfattante. Il riferimento rivendica un effetto sinergico tra il farmaco idrofobico e la sostanza di vitamina E.

RIASSUNTO

A causa della presenza di un gruppo solfanile nella sua struttura molecolare, ABT-263 è incline a ossidazione a solfossidi che non mantengono l'effetto terapeutico di ABT-263. Per questa ragione, soluzioni liquide orali di ABT-263 sono state preparate immediatamente prima dell'uso.

Noi ora abbiamo trovato che una dispersione solida di ABT-263 e almeno un polimero farmaceuticamente accettabile non soltanto mostra adeguata biodisponibilità dopo somministrazione orale ma altresì determina una forma di dosaggio stabile alla conservazione, pronta all'uso. Piuttosto sorprendentemente, nella dispersione solida la molecola ABT-263, nonostante il suo stato essenzialmente amorfo non cristallino, è largamente resistente all'ossidazione anche in

presenza di soltanto una minima quantità di antiossidante o in assenza di un antiossidante. "Stato amorfo essenzialmente non cristallino" significa non più del 5%, preferibilmente non più del 2% di cristallinità, determinata da analisi di diffrazione ai raggi X, e il più preferibilmente nessuna cristallinità rilevabile, determinata mediante microscopia di polarizzazione.

L'invenzione riguarda una forma di dosaggio farmaceutica che comprende un prodotto in dispersione solida comprendente un ingrediente farmaceuticamente attivo, almeno un polimero farmaceuticamente accettabile, ed almeno un solubilizzante farmaceuticamente accettabile, detto ingrediente farmaceuticamente attivo essendo N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-cicloes-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenil-solfonil)metil)propil)ammino)-3-((trifluorometil)solfonil)benzensolfonammide, un sale, idrato o suo solvato.

BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE

Fig. 1 mostra in differenti punti temporali la concentrazione nel plasma di ABT-263 somministrato come sale dicloridrato in una formulazione contenente Span 20 come solubilizzante, in cui la formulazione è stata somministrata oralmente in dosi di 50, 100 o 200 mg a cani a digiuno o nutriti.

Fig. 2 mostra in differenti punti temporali la concentrazione nel plasma di ABT-263 somministrato come sale dicloridrato in una formulazione contenente Vitamina E-TPGS come solubilizzante, in cui la formulazione è stata somministrata per via orale in

dosi di 50, 100 o 200 mg a cani a digiuno o nutriti.

Fig. 3 mostra in differenti punti temporali la concentrazione nel plasma di ABT-263 somministrato come base libera in una formulazione contenente Vitamina E-TPGS soltanto (formulazione 13), o come sale dicloridrato in una formulazione contenente Vitamina E-TPGS più propilene glicole come plastificante (formulazione 10), in cui la formulazione è stata somministrata oralmente a una dose di 50 mg a cani nutriti.

Fig. 4 e Fig. 5 mostrano i risultati di uno studio di stabilità accelerato usando capsule aperte, in cui il contenuto di solfossido di differenti formulazioni di ABT-263 era determinato in differenti punti temporali.

Fig. 6 e Fig. 7 mostrano i risultati di uno studio di stabilità accelerato usando bottiglie chiuse, in cui il contenuto di solfossido di differenti formulazioni di ABT-263 era determinato in differenti punti temporali.

Fig. 8 mostra il rilascio di ABT-263 da tavolette contenente differenti formulazioni di ABT-263.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA

Nelle forme di dosaggio dell'invenzione, l'ingrediente attivo è presente come una dispersione solida o come una soluzione solida. Il termine "dispersione solida" definisce un sistema in uno stato solido (al contrario di uno stato liquido o gassoso) comprendente almeno due componenti, in cui un componente è disperso uniformemente nell'altro componente o componenti. Per esempio, l'ingrediente attivo o

combinazione di ingredienti attivi è disperso in una matrice costituita dall'uno o più polimeri farmaceuticamente accettabili e solubilizzanti farmaceuticamente accettabili. Il termine "dispersione solida" comprende sistemi aventi piccole particelle, tipicamente minori di 1 μm in diametro, di una fase disperse in un'altra fase. Quando detta dispersione dei componenti è tale che il sistema è chimicamente e fisicamente uniforme od omogeneo dappertutto o consiste di una fase (come definito in termodinamica), una tale dispersione solida sarà chiamata una "soluzione solida" o una "soluzione vetrosa". Una soluzione vetrosa è un sistema omogeneo, vetroso in cui un soluto è disciolto in un solvente vetroso. Soluzioni vetrose e soluzioni solide sono preferite rispetto ai sistemi fisici. Questi sistemi non contengono una qualunque significativa quantità di ingredienti attivi nel loro stato cristallino o microcristallino, come evidenziato da analisi termica (DSC) o analisi di diffrazione ai raggi X (WAXS).

Le forme di dosaggio secondo l'invenzione sono caratterizzate da un'eccellente stabilità e, in particolare, presentano alta resistenza contro la ricristallizzazione o decomposizione dell'ingrediente attivo (degli ingredienti attivi).

Le forme di dosaggio della presente invenzione presentano un comportamento di rilascio e di assorbimento che è caratterizzato da alta AUC (area sotto la curva concentrazione nel plasma-tempo da 0 a 48 ore o altri indicati intervalli di tempo), ottenibile alta C_{max} (massima concentrazione nel plasma), ottenibile e basso T_{max} (tempo per

raggiungere la massima concentrazione nel plasma).

Il termine "AUC" significa "area sotto la curva" ed è usato nel suo normale significato, cioè come l'area sotto la curva concentrazione nel plasma-tempo. "AUC₀₋₄₈" e "AUC₀₋₂₄" si riferiscono all'area sotto la curva concentrazione nel plasma-tempo da 0 a 48 ore o da 0 a 24 ore, rispettivamente.

La dispersione formata in seguito al contatto con un liquido acquoso può altresì essere utile come tale, per esempio come forma di dosaggio liquida orale o iniezioni parenterali.

In generale, il prodotto di dispersione solida comprende:

- da circa 0,5 a 40% in peso, preferibilmente da circa 1 a 25% in peso, di ABT-263,
- da circa 40 a 97,5% in peso, preferibilmente da circa 50 a 94% in peso, di detto almeno un polimero farmaceuticamente accettabile,
- da circa 2 a 20% in peso, preferibilmente da circa 5 a 20% in peso, di detto almeno un solubilizzante, e
- da circa 0 a 15% in peso, preferibilmente da circa 0 a 10% in peso, di additivi.

Mentre la forma di dosaggio dell'invenzione può consistere interamente di prodotto di dispersione solida, additivi ed adiuvanti sono normalmente usati nel formulare il prodotto di dispersione solida nella forma di dosaggio. In generale, la forma di dosaggio comprende almeno il 10% in peso, preferibilmente almeno 40% in peso, e in modo massimamente preferito almeno 45% in peso di prodotto di dispersione solida, sulla base del peso totale della forma di dosaggio solida.

Tipicamente, una singola forma di dosaggio dell'invenzione contiene l'equivalente di da circa 50 mg a circa 100 mg, preferibilmente da circa 75 mg a circa 600 mg, in particolare da circa 100 mg a circa 500 mg di ABT-263.

La forma di dosaggio inventiva comprende ABT-263 o una combinazione di ABT-263 con uno o più altri inibitori della famiglia di Bcl-2. La forma di dosaggio può comprendere una combinazione di ABT-263 ed almeno un ulteriore ingrediente attivo.

ABT-263 può esistere come sali di addizione acida, sali di addizione basica o zwitterioni. Sali di ABT-263 sono preparati durante il loro isolamento o successivamente alla loro purificazione. Sali di addizione acida sono quelli derivati dalla reazione di ABT-263 con acido. In accordo, sali che includono i sali acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, benzensolfonato (besilato), bisolfato, butirrato, camforato, camforsolfonato, digluconato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutammato, emisolfato, eptanoato, esanoato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, lattobionato, lattato, maleato, mesitilensolfonato, metansolfonato, naftilensolfonato, nicotinato, ossalato, pamoato, pectinato, persolfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacetico, trifluoroacetico, para-toluensolfonato e undecanoato di ABT-263 sono intesi essere compresi da questa invenzione. Sali di addizione basica di composti sono quelli derivati dalla reazione di ABT-263 con il bicarbonato, carbonato, idrossido o fosfato di cationi quali litio, sodio,

potassio, calcio e magnesio.

In idonee forme esecutive, l'ingrediente farmaceuticamente attivo è selezionato dal gruppo consistente della base libera, del sale di sodio e del dicloridrato di ABT-263 o loro combinazione. In una preferita forma esecutiva, l'ingrediente farmaceuticamente attivo è la base libera di ABT-263.

Il termine "solubilizzante farmaceuticamente accettabile" come usato qui riguarda un surfattante non ionico farmaceuticamente accettabile. Il solubilizzante può effettuare un'istantanea emulsificazione dell'ingrediente attivo rilasciato dalla forma di dosaggio e/o prevenire la precipitazione dell'ingrediente attivo nei fluidi acquosi del tratto gastrointestinale. Un singolo solubilizzante così come combinazioni di solubilizzanti possono essere usati. Il solubilizzante può essere selezionato dal gruppo consistente di solubilizzanti non ionici, solubilizzanti anionici e loro combinazioni. Secondo una forma esecutiva dell'invenzione, il prodotto di dispersione solida comprende una combinazione di due o più solubilizzanti farmaceuticamente accettabili.

Secondo una forma esecutiva dell'invenzione il solubilizzante non ionico farmaceuticamente accettabile è selezionato dal gruppo consistente di esteri di acidi grassi polioli, esteri di acidi grassi polioli polialcossilati, polialcossilati eteri di alcol grasso, composti di tocoferile o miscele di due o più di essi, e il solubilizzante anionico farmaceuticamente accettabile è selezionato dal gruppo consistente di alchil solfati, alchil carbossilati, alchil

benzolosolfati e alcani solfonati secondari.

Preferiti solubilizzanti non ionici sono selezionati da sorbitano esteri di acido grasso, polialcossilati esteri di acido grasso così come, per esempio, gliceridi polialcossilati, sorbitano esteri polialcossilati di acido grasso o esteri di acido grasso di polialchilene glicoli, eteri polialcossilati di alcol grassi, composti di tocoferile o miscele di due o più di essi. Una catena di acido grasso in questi composti ordinariamente comprende da 8 a 22 atomi di carbonio. I blocchi di polialchilene ossido comprendono in media da 4 a 50 unità di alchilene ossido, preferibilmente unità di etilene ossido, per molecola.

Idonei sorbitano esteri di acido grasso sono sorbitano monolaurato, sorbitano monopalmitato, sorbitano monostearato (Span® 60), sorbitano monooleato (Span® 80), sorbitano tristearato, sorbitano trioleato, sorbitano monostearato, sorbitano monolaurato o sorbitano monooleato.

Esempi di idonei sorbitano esteri polialcossilati di acido grasso sono poliossietilene (20) sorbitano monolaurato, poliossietilene (20) sorbitano monopalmitato, poliossietilene (20) sorbitano monostearato, poliossietilene (20) sorbitano monooleato (Tween® 80), poliossietilene (20) sorbitano tristearato (Tween® 65), poliossietilene (20) sorbitano trioleato (Tween® 85), poliossietilene (4) sorbitano monostearato, poliossietilene (4) sorbitano monolaurato o poliossietilene (4) sorbitano monooleato.

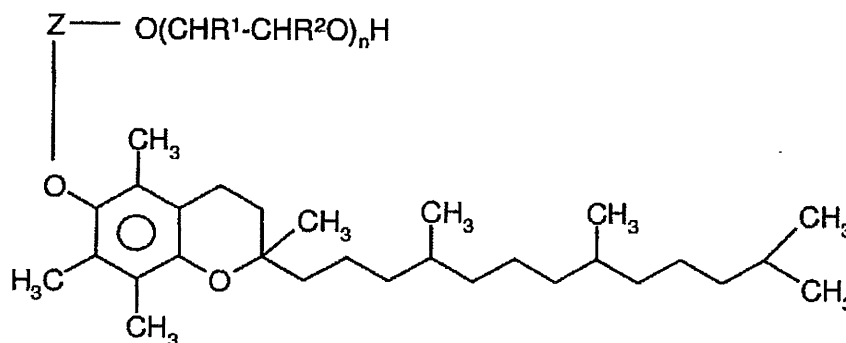
Idonei gliceridi polialcossilati sono ottenuti per esempio per

alcossilazione di gliceridi naturali o idrogenati o per transesterificazione di gliceridi naturali o idrogenati di polialchilene glicoli. Esempi commercialmente disponibili sono poliossietilene glicerolo ricinoleato 35, poliossietilene glicerolo triidrossistearato 40 (Cremophor® RH40, BASF AG) e gliceridi polialcossilati come questi ottenibili con i nomi di proprietà Gelucire® e Labrafil® da Gattefosse, ad esempio Gelucire® 44/14 (gliceridi di lauroil macrogol 32 preparati per transesterificazione di olio di palmisto idrogenato con PEG 1500), Gelucire® 50/13 (gliceridi di stearoil macrogol 32 preparati per transesterificazione di olio di palma idrogenato con PEG 1500) o Labrafil M1944 CS (gliceridi di oleoil macrogol 6 preparati per transesterificazione di olio di semi di albicocca con PEG 300).

Un idoneo estere di acido grasso di polialchilene glicoli è, per esempio, PEG 660 acido idrossistearico (poliglicole estere di acido 12-idrossistearico (70% in moli) con 30% in moli di etilene glicole.

Idonei eteri polialcossilati di alcoli grassi sono, per esempio, PEG (2) stearil etere (Brij® 72), macrogol 6 cetilstearyl etere o macrogol 25 cetilstearyl etere.

In generale, il composto di tocoferile corrisponde alla formula sotto:



in cui Z è un gruppo collegante, R¹ e R² sono indipendentemente l'uno dell'altro, idrogeno o C₁-C₄ alchile e n è un numero intero da 5 a 100, preferibilmente da 10 a 50. Tipicamente, Z è il residuo di un acido dibasico alifatico quale acido glutarico, succinico o adipico. Preferibilmente, entrambi R¹ e R² sono idrogeno.

Il preferito composto di tocoferile è alfa tocoferil polietilene glicol succinato che è comunemente abbreviato come vitamina E-TPGS. Vitamina E-TPGS è una forma solubile in acqua di vitamina E naturale preparata per esterificazione di succinato di acido d- α -tocoferilico con polietilene glicole 1000. Vitamina E-TPGS è disponibile da Eastman Chemical Company, Kingsport, TN, USA o da Cognis (Düsseldorf, Germania) ed è elencato nella US Pharmacopeia and National Formulary (NF).

Secondo una preferita forma esecutiva dell'invenzione il solubilizzante farmaceuticamente accettabile è selezionato dal gruppo consistente di composti di tocoferile aventi un gruppo polialchilene glicole (così come α -tocoferile polietilene glicole succinato), sorbitano esteri di acido grasso (così come sorbitano monolaurato) e poliossietilene sorbitano esteri di acido grasso (così come poliossietilene sorbitano monolaurato) e combinazioni di due o più di essi. Questa forma esecutiva è particolarmente utile dove l'ingrediente attivo è base libera di ABT-263.

In un'altra preferita forma esecutiva la forma di dosaggio comprende almeno un solubilizzante non ionico farmaceuticamente accettabile e almeno un solubilizzante anionico farmaceuticamente accettabile. Preferenzialmente, il solubilizzante non ionico

farmaceuticamente accettabile è selezionato dal gruppo consistente di sorbitano esteri di acido grasso, poliossietilene sorbitano esteri di acido grasso e α -tocoferile polietilene glicole succinato (altresi indicato qui come vitamina E-TPGS o Vit. E-TPGS) e il solubilizzante anionico farmaceuticamente accettabile è sodiolauril solfato (altresi indicato qui come SDS). Questa forma esecutiva è particolarmente utile dove l'ingrediente attivo è un sale di addizione acida di ABT-263 come il dicloridrato di ABT-263.

La formazione di una soluzione solida di ABT-263 può essere promossa incorporando un solvente non volatile per l'ingrediente farmaceuticamente attivo nel prodotto di dispersione solida. Il solvente non volatile è adeguatamente selezionato da solventi con alto potere dissolvente per ABT-263 che sono liquidi a temperatura ambiente e pressione ambiente.

Esempi non limitativi di solventi idonei comprendono polietilene glicoli liquidi, ad esempio polietilene glicole 400 (PEG-400); N-metilpirrolidone; 1,3-bis(pirrolidone-1-il)-butano; e propilene glicole. Un solvente preferito è propilene glicole. La quantità del solvente non volatile da usare dovrebbe non essere così alta da compromettere le proprietà meccaniche del prodotto di dispersione solida e normalmente è dal 2% al 10% in peso, sulla base del peso del prodotto di dispersione solida, ad esempio da 3% a 5% in peso.

Il polimero farmaceuticamente accettabile può essere selezionato da polimeri solubili in acqua, polimeri dispersibili in acqua o polimeri rigonfiabili in acqua o una qualunque loro miscela. Polimeri

sono considerati solubili in acqua se essi formano una soluzione limpida omogenea in acqua. Quando disciolto a 20% in una soluzione acquosa a 2% (p/v) il polimero solubile in acqua preferibilmente ha una viscosità apparente di da 1 a 5000 mPa.s, più preferibilmente da 1 a 700 mPa.s e il più preferibilmente di da 5 a 100 mPa.s. Polimeri dispersibili in acqua sono quelli che, quando messi a contatto con acqua, formano dispersioni colloidali piuttosto che una soluzione limpida. In seguito a contatto con acqua o soluzioni acquose, polimeri rigonfiabili in acqua tipicamente formano un gel gommoso.

Preferibilmente, il polimero farmaceuticamente accettabile utilizzato nell'invenzione ha una Tg di almeno 40°C, preferibilmente almeno +50°C, il più preferibilmente da 80°C a 180°C. "Tg" significa temperatura di transizione vetrosa. Metodi per determinare valori di Tg dei polimeri organici sono descritti in "Introduction to Physical Polymer Science", 2ª Edizione di L.H. Spearling, edito da John Wiley & Sons, Inc., 1992. Il valore di Tg può essere calcolato come la somma pesata dei valori di Tg per omopolimeri derivati da ognuno dei monomeri individuali, i, che compongono il polimero: $Tg = \sum W_i X_i$ dove W è il peso % del monomero i nel polimero organico, e X è il valore di Tg per l'omopolimero derivato dal monomero i. Valori di Tg per gli omopolimeri possono essere desunti da "Polymer Handbook", 2ª Edizione di J. Brandrup e E.H. Immergut, a cura di, edito da John Wiley & Sons, Inc., 1975.

Vari additivi contenuti nel prototipo di dispersione solida o anche l'ingrediente(i) attivo stesso possono esercitare un effetto

plastificante sul polimero e così deprimere la Tg del polimero cosicché il prodotto di dispersione solida finale abbia una Tg un po' più bassa rispetto al polimero di partenza usato per la sua preparazione. In generale, il prodotto di dispersione solida finale ha una Tg di 20°C o più alta, preferibilmente 25°C o più alta, più preferibilmente 30°C o più alta e il più preferibilmente 40°C o più alta, ad esempio una Tg da circa 45°C a circa 60°C.

Per esempio, preferiti polimeri farmaceuticamente accettabili possono essere selezionati dal gruppo comprendente omopolimeri e copolimeri di N-vinillattami, specialmente omopolimeri e copolimeri di N-vinilpirrolidone, ad esempio polivinilpirrolidone (PVP), copolimeri di N-vinilpirrolidone e vinil acetato o vinil propionato, esteri di cellulosa ed eteri di cellulosa, in particolare metilcellulosa ed etilcellulosa, idrossialchilcellulosa, in particolare idrossipropilcellulosa, idrossialchilalchilcellulosa, in particolare idrossipropilmetilcellulosa, ftalati o succinati di cellulosa, in particolare cellulosa acetato ftalato e idrossipropilmetilcellulosa ftalato, idrossipropilmetilcellulosa succinato o idrossipropilmetilcellulosa acetato succinato; polialchilene ossidi ad alto peso molecolare quali polietilene ossido e polipropilene ossido e copolimeri di etilene ossido e propilene ossido, copolimeri di innesto di polivinilalcol-polietilene glicole (disponibili come Kollicoat® IR da BASF AG, Ludwigshafen, Germania), poliacrilati e polimetacrilati come copolimeri di acido metacrilico/etilacrilato, copolimeri di acido

metacrilico/metilmetacrilato, copolimeri di . butilmetacrilato/2-dimetilamminoetilmetacrilato poli(idrossilachilacrilati), poli(idrossialchilmetacrilati), poli(acrilammidi, polimeri di vinilacetato quali copolimeri di vinil acetato e acido crotonico, polivinil acetato parzialmente idrolizzato (altresi indicato come "polivinilalcol" parzialmente saponificato), polivinilalcol, oligo- e polisaccaridi quali carragenani, galattomannani e gomma xantano, o miscele di uno o più di essi.

Tra questi, omopolimeri o copolimeri di N-vinilpirrolidone, in particolare un copolimero di N-vinilpirrolidone e vinil acetato, sono preferiti. Un polimero particolarmente preferito è un copolimero di 60% in peso del copolimero, N-vinilpirrolidone e 40% in peso del copolimero, vinil acetato.

Un ulteriore polimero che può essere idoneamente usato è Kollidon® SR (disponibile da BASF AG, Ludwigshafen, Germania) che comprende una miscela di PVP e polivinil acetato.

Il prodotto di dispersione solida dell'ingrediente farmaceuticamente attivo può essere preparato con una varietà di metodi.

Preferibilmente, il prodotto di dispersione solida è preparato per fusione-estrazione. In accordo, il prodotto di dispersione solida è una miscela processata in fusione, solidificata. Il processo di fusione-estrazione comprende i passaggi di preparare una fusione omogenea dell'ingrediente attivo o della combinazione di ingredienti attivi, del polimero farmaceuticamente accettabile e dei solubilizzanti e di raffreddare la fusione finché non solidifica.

"Fusione" significa una transizione in uno stato liquido o gommoso in cui è possibile per un componente diventare omogeneamente incorporato nell'altro. Tipicamente, un componente fonderà e gli altri componenti si dissolveranno nella fusione, così formando una soluzione. La fusione solitamente consiste nello scaldare al di sopra del punto di ammorbidimento del polimero farmaceuticamente accettabile. La preparazione della fusione può aver luogo in una varietà di modi. Il mescolamento dei componenti può aver luogo prima, durante o dopo la formazione della fusione. Per esempio, i componenti possono essere mescolati prima e poi fusi o simultaneamente mescolati e fusi. Normalmente, la fusione è omogeneizzata al fine di disperdere gli ingredienti attivi in maniera efficiente. Altresì, può essere conveniente prima fondere il polimero farmaceuticamente accettabile e poi aggiungere mescolando e omogeneizzare gli ingredienti attivi.

Usualmente, la temperatura di fusione è nell'intervallo da 70°C a 250°C, preferibilmente da 80°C a 180°C, il più preferibilmente da 100°C a 140°C.

Gli ingredienti attivi possono essere utilizzati come tali o come una soluzione o dispersione in un idoneo solvente come alcoli, idrocarburi alifatici o esteri. Un altro solvente che può essere usato è l'ossido di carbonio liquido. Il solvente è rimosso, ad esempio, evaporato, in seguito alla preparazione della fusione. In alternativa, dispersioni solide dell'ingrediente farmaceuticamente attivo possono altresì essere preparate con un solvente non volatile per l'ingrediente farmaceuticamente attivo come precedentemente menzionato.

Vari additivi possono essere inclusi nella fusione, per esempio regolatori di flusso quali silice colloidale; lubrificanti, agenti volumizzanti (riempitivi), disintegranti, plastificanti, stabilizzanti quali antiossidanti, stabilizzanti alla luce, assorbitori di radicali o stabilizzanti contro un attacco microbico.

La fusione e/o mescolamento hanno luogo in un apparecchio consueto per questo scopo. Particolarmente idonei sono estrusori o impastatrici. Idonei estrusori includono estrusori a singola vite, estrusori a vite compenetrante o altresì estrusori multi-vite, preferibilmente estrusori a vite gemelle, che possono essere co-rotanti o contro-rotanti e facoltativamente equipaggiati con dischi di impasto o altri elementi di vite per mescolare e disperdere la fusione. Sarà compreso che le temperature di lavoro saranno anche determinate dal tipo di estrusore o dal tipo di configurazione entro l'estrusore usato. Parte dell'energia necessaria per fondere, mescolare e dissolvere i componenti nell'estrusore può essere fornita da elementi riscaldanti. Tuttavia, l'attrito e il taglio del materiale nell'estrusore possono altresì fornire una sostanziale quantità di energia alla miscela ed aiutare la formazione di una fusione omogenea dei componenti.

L'estruso che esce dall'estrusore varia da pastoso a viscoso. Prima di permettere all'estruso di solidificare, l'estruso può essere direttamente modellato in virtualmente una qualunque desiderata forma. Il modellamento dell'estruso può essere convenientemente condotto da una calandra con due cilindri contro-rotanti con

dipressioni mutualmente combacianti sulla loro superficie. Un ampio intervallo di forme di compressa può essere ottenuto usando cilindri con differenti forme di depressioni. Se i cilindri non hanno depressioni sulla loro superficie, possono essere ottenute pellicole. In alternativa, l'estruso è modellato nella forma desiderata per iniezione-modellamento. In alternativa, l'estruso è soggetto a estrusione di profilo e tagliato in pezzi, sia prima (taglio a caldo) o dopo solidificazione (taglio a freddo).

In aggiunta, schiume possono essere formate se l'estruso contiene un propellente così come un gas, per esempio diossido di carbonio, o un composto volatile, ad esempio un idrocarburo a basso peso molecolare, o un composto che è termicamente decomponibile in un gas. Il propellente è dissolto nell'estruso in condizioni di pressione relativamente alta entro l'estrusore e, quando l'estruso emerge dalla matrice dell'estrusore, la pressione è improvvisamente rilasciata. Così la solvibilità del propellente è diminuita e/o il propellente vaporizza così che una schiuma è formata.

Facoltativamente, il prodotto di soluzione solida risultante è macinato o frantumato a granuli. I granuli possono poi essere introdotti in capsule o possono essere compattati. Compattare significa un processo in cui una massa di polvere comprendente i granuli è addensata sotto alta pressione al fine di ottenere un compatto con bassa porosità, ad esempio una compressa. Compressione della massa di polvere è usualmente eseguita in una pressa per compresse, più specificatamente in una matrice di acciaio tra due punzoni in

movimento.

Preferenzialmente, la forma di dosaggio solida contiene almeno un additivo selezionato da regolatori di flusso, disintegranti, agenti voluminizzanti e lubrificanti.

Almeno un additivo selezionato da regolatori di flusso, disintegranti, agenti voluminizzanti (riempitivi) e lubrificanti è preferibilmente usato nel compattare i granuli. Disintegranti promuovono una rapida disintegrazione del compatto nello stomaco e tengono i granuli liberati separati uno dall'altro. Idonei disintegranti sono polimeri reticolati quali polivinilpirrolidone reticolato e sodio carbossimetil cellulosa reticolata. Idonei agenti voluminizzanti (altresi indicati come "riempitivi") sono selezionati da mannitolo, lattosio, calcio idrogeno fosfato, cellulosa microcristallina (Avicel®), ossido di magnesio, amido di patata o mais, isomalto, polivinil alcol.

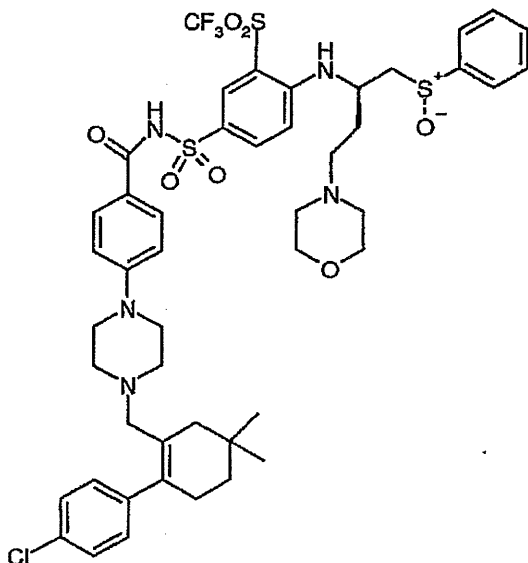
Idonei regolatori di flusso sono selezionati da silice altamente dispersa (Aerosil®) (altresi indicata qui come biossido di silicio colloidale) e grassi animali o vegetali o cere.

Un lubrificante è preferibilmente usato nel compattare i granuli. Idonei lubrificanti sono selezionati da polietilene glicole (ad esempio avente un peso molecolare da 1000 a 6000), stearati di magnesio e calcio, sodio stearil fumarato, talco e simili.

Vari altri additivi possono essere usati, per esempio coloranti quali coloranti azo, pigmenti organici o inorganici quali ossido di alluminio o diossido di titanio, o coloranti di origine naturale;

stabilizzanti quali antiossidanti, stabilizzanti alla luce, assorbitori di radicali o stabilizzanti contro un attacco microbico. Tali additivi sono noti agli esperti nel campo, ed esempi non limitanti di, ad esempio, antiossidanti comprendono Vitamina E o suoi derivati (ad esempio vitamina E-TPGS), butilidrossitoluene (BTH), cisteina e acido ascorbico o suoi derivati.

Come precedentemente menzionato, la molecola di ABT-263 è sensibile a degradazione termica e/o ossidativa, dando origine a molti prodotti di degradazione, l'esatta struttura dei quali non è stata completamente chiarita. Si ritiene che i principali prodotti di degradazione siano solfossidi formati per ossidazione del gruppo solfanile di ABT-263. La formula ipotizzata del prodotto di degradazione di solfossido è mostrato sotto. È chiaro alla persona esperta che l'atomo di zolfo costituisce un centro di asimmetria, dando origine a varie forme diastereomeriche, tutte le quali dovrebbero essere incluse nel termine "prodotti di degradazione di solfossido".



Secondo una forma esecutiva, la forma di dosaggio comprende meno di 1,5% in peso di prodotti di degradazione di solfossido

dell'ingrediente attivo, più preferibilmente meno di 1,2% e il più preferibilmente meno di 0,9% in peso di prodotti di decomposizione di solfossido dell'ingrediente attivo rispetto al peso dell'ingrediente attivo.

In accordo, un ulteriore aspetto dell'invenzione riguarda un metodo per preparare una forma di dosaggio solida secondo l'invenzione, in cui a) una fusione omogenea dell'ingrediente farmaceuticamente attivo, un sale, idrato o solvato di esso, di almeno un polimero farmaceuticamente accettabile e di almeno un solubilizzante è preparata, e b) la fusione è lasciata solidificare per ottenere un prodotto di dispersione solida.

Secondo una forma esecutiva, il metodo in aggiunta comprende macinare detto prodotto di dispersione solida e comprimere detto prodotto di dispersione solida in una compressa.

Forme di dosaggio secondo l'invenzione possono essere fornite come forme di dosaggio consistenti di numerosi strati, per esempio compresse laminate o multi-strato. Esse possono essere in forma aperta o chiusa. "Forme di dosaggio chiuse" sono quelle in cui uno strato è completamente circondato da almeno un altro strato. Forme multi-strato hanno il vantaggio che due ingredienti attivi che sono incompatibili l'uno con l'altro possono essere processati, o che le caratteristiche di rilascio dell'ingrediente(i) attivo possono essere controllati. Per esempio, è possibile fornire una dose iniziale includendo un ingrediente attivo in uno degli strati esterni, ed una dose di mantenimento includendo l'ingrediente attivo nello strato(i)

interno. Tipi di compresse multi-strato possono essere prodotti comprimendo due o più strati di granuli. In alternativa, forme di dosaggio multi-strato possono essere prodotte con un processo noto come "coestrusione". In breve, il processo comprende la preparazione di almeno due differenti composizioni di fusione come spiegato sopra, e far passare queste composizioni fuse in una matrice di coestrusione unita. La forma della matrice di coestrusione dipende dalla forma del farmaco richiesta. Per esempio, matrici con una fessura piana, dette teste di spalmatura, e matrici con una fessura anulare sono idonee.

Al fine di facilitare il consumo di una tale forma di dosaggio da parte di un mammifero, è vantaggioso dare alla forma di dosaggio una forma appropriata. Compresse grandi che possono essere deglutite in maniera confortevole sono quindi preferibilmente allungate piuttosto che di forma rotonda.

Una pellicola di rivestimento sulla compressa inoltre contribuisce alla facilità con cui essa può essere deglutita. Una pellicola di rivestimento altresì migliora il sapore e fornisce un aspetto elegante. Se desiderato, la pellicole di rivestimento può essere una pellicola enterica. La pellicola di rivestimento usualmente include un materiale formante pellicola polimerico quale idrossipropilmetilcellulosa, idrossipropilcellulosa e copolimeri di acrilato o metacrilato. Oltre al polimero formante pellicola, il rivestimento di pellicola può inoltre comprende un plastificante, ad esempio polietilene glicole, un surfattante ad esempio un tipo Tween® e facoltativamente un pigmento, ad esempio titanio diossido od ossidi

di ferro. Il rivestimento di pellicola può altresì comprendere talco come antiadesivo. Il rivestimento di pellicola costituisce usualmente meno di circa il 5% in peso della forma di dosaggio.

Secondo un'ulteriore forma esecutiva del metodo di preparazione di una forma di dosaggio solida, il metodo in aggiunta comprende frantumare detto prodotto di dispersione solida e introdurre detto prodotto di dispersione solida in un guscio di capsula.

Materiali idonei per gusci di capsula sono noti nel campo, e comprendono per esempio gelatina, gomme quali carragenina o gellano, e cellulosa o derivati di cellulosa quali idrossipropilmetilcellulosa.

Secondo un aspetto dell'invenzione la forma di dosaggio è usata per trattare una malattia durante la quale è sovra-espressa una o più di proteina Bcl-2 antiapoptotica, proteina Bcl-X antiapoptotica e proteina Bcl-w antiapoptotica.

Secondo un altro aspetto dell'invenzione la forma di dosaggio è usata in un metodo per trattare malattie di crescita cellulare anomala e/o apoptosi sregolata, in particolare disturbi proliferativi, comprendente somministrare la forma di dosaggio ad un soggetto che ne abbia bisogno, e/o è usata per produrre un medicinale per trattare malattie di crescita cellulare anomala e/o apoptosi sregolata, in particolare disturbi proliferativi, in cui il trattamento comprende somministrare la forma di dosaggio a un soggetto che ne abbia bisogno.

In accordo, le forme di dosaggio dell'invenzione sono utili per

trattare disturbi proliferativi, specialmente tumori o cancri. Il disturbo proliferativo può essere selezionato dal gruppo consistente di mesiotelioma, cancro della vescica, cancro pancreatico, cancro della pelle, cancro della testa e del collo, melanoma cutaneo od intraoculare, cancro ovarico, cancro del seno, cancro uterino, carcinoma delle tube di Falloppio, carcinoma dell'endometrio, carcinoma della cervice, carcinoma della vagina, carcinoma della vulva, cancro delle ossa, cancro cervicale, cancro del colon, cancro rettale, cancro della regione anale, cancro dello stomaco, cancro gastrointestinale (gastrico, coloretale e duodenale), leucemia linfatica cronica, leucemia linfatica acuta, cancro esofageo, cancro dell'intestino tenue, cancro del sistema endocrino, cancro della ghiandola tiroidea, cancro della ghiandola paratiroidea, cancro della ghiandola surrenale, sarcoma dei tessuti molli, cancro dell'uretra, cancro del pene, cancro testicolare, cancro epatocellulare (epatico e dei dotti biliari), tumore del sistema nervoso centrale primario o secondario, tumore del cervello primario o secondario, malattia di Hodgkin, leucemia cronica o acuta, leucemia mieloide cronica, linfoma linfatico, leucemia linfoblastica, linfoma follicolare, patologie maligne linfoidi di origine da cellule T o cellule B, melanoma, mieloma multiplo, cancro orale, cancro ovarico, cancro polmonare non a piccole cellule, cancro della prostata, cancro polmonare a piccole cellule, cancro del rene e dell'uretere, carcinoma cellulare renale, carcinoma della pelvi renale, neoplasie del sistema nervoso centrale, linfoma del sistema nervoso centrale primario, linfoma non-Hodgkin,

tumore dell'asse spinale, tumore dell'asse cerebrale, adenoma pituitario, cancro adenocorticale, cancro della cistifellea, cancro della milza, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma e loro combinazioni.

L'esatta dose e frequenza di somministrazione dipende dal particolare condizione che viene trattata, età, peso, condizione fisica generale del particolare paziente così come altri medicinali che l'individuo sta eventualmente prendendo, come è ben noto agli esperti nel campo.

La forma di dosaggio farmaceutica della presente invenzione può essere somministrata insieme con aggiuntivi ingredienti farmaceuticamente attivi o comprendere addizionali ingredienti farmaceuticamente attivi. Detti ingredienti addizionali farmaceuticamente attivi possono essere composti che sono noti essere utili per il trattamento di disturbi proliferativi, sia soli o in combinazione con altri composti.

Terapie di combinazione illustrativamente includono somministrazione di una composizione della presente invenzione in concomitanza con uno o più di bortezomib, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamide, dacarbazina, dexametasone, docetaxel, doxorubicina, etoposide, fludarabina, irinotecan, paclitaxel, rapamicina, rituximab, vincristina e simili, per esempio con una politerapia quale CHOP (ciclofosfamide + doxorubicina + vincristina + prednisone), RCVP (rituximab + ciclofosfamide + vincristina + prednisone), R-CHOP (rituximab + CHOP) o DA-EPOCH-R (etoposide,

prednisone, vincristina, ciclofosfamide, doxorubicina e rituximab a dosi regolate).

Una composizione dell'invenzione può essere somministrata in terapia di combinazione con uno o più agenti terapeutici che includono, ma non sono limitati a, agenti alchilanti, inibitori di angiogenesi, anticorpi, antimetaboliti, antimitotici, antiproliferativi, antivirali, inibitori di aurora chinasi, altri promotori di apoptosi (per esempio, inibitori di Bcl-xL, Bcl-w e Bfl-1), attivatori di una via del recettore di morte, inibitori di Bcr-Abl chinasi, anticorpi BiTe (regolatore di cellule T bispecifico), coniugati anticorpo-farmaco, modificatori di risposta biologica, inibitori di chinasi ciclina-dipendente (CDK), inibitori del ciclo cellulare, inibitori di cicloossigenasi-2 (COX-2), proteine di legame a dominio variabile duale (DVD), inibitori del recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (ErbB2 o HER/2neu), inibitori del fattore di crescita, inibitori della proteina di shock termico (HSP)-90, inibitori di istone deacetilasi (HDA), terapie ormonali, sostanze immunologiche, inibitori di proteine di apoptosi (IAP), antibiotici intercalanti, inibitori di chinasi, inibitori di chinesina, inibitori di JAK2, inibitori di bersaglio mammifero di rapamicina (mTOR) microRNA, inibitori di chinasi regolata da segnalazione extracellulare attivata da mitogeno (MEK), proteine di legame multivalenti, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inibitori di poli-ADP (adenosina difosfato)-ribosio polimerasi (PARP), chemioterapici al platino, inibitori di chinasi polo-simili

(Plk), inibitori di fosfoinositide-3 chinasi (PI3K), inibitori del proteosoma, analoghi di purina, analoghi di pirimidina, inibitori di recettori tirosinchinasi, retinoidi, deltoidi, alcaloidi vegetali, piccoli acidi ribonucleici inibitori (siRNA), inibitori di topoisomerasi, inibitori di ubiquitina ligasi, e simili.

Anticorpi BiTe sono anticorpi bispecifici che dirigono le cellule T ad attaccare le cellule cancerose legando simultaneamente le due cellule. Le cellule T poi attaccano le cellule cancerose bersaglio. Esempi di anticorpi BiTe includono, ma non sono limitati a, adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) e simili. Senza essere limitati dalla teoria, uno dei meccanismi attraverso i quali le cellule T elicitano apoptosi delle cellule cancerose bersaglio è mediante esocitosi di componenti di granulo citolitico, che includono perforina e granzima B. A questo riguardo, Bcl-2 è stato mostrato attenuare l'induzione di apoptosi mediante entrambe perforina e granzima B. Questi dati suggeriscono che l'inibizione di Bcl-2 potrebbe incrementare gli effetti citotossici suscitati dalle cellule T quando indirizzati a cellule cancerose (Sutton et al. (1997) J. Immunol. 158:5783-5790).

siRNA sono molecole aventi basi di RNA endogene o nucleotidi chimicamente modificati. Le modificazioni non aboliscono l'attività cellulare ma piuttosto impartiscono incrementata stabilità e/o incrementata potenza cellulare. Esempi di modificazioni chimiche includono gruppi fosforotioati, 2'-deossinucleotide, ribonucleotidi contenenti 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleotidi, 2'-metossietil

ribonucleotidi, loro combinazioni e simili. Lo siRNA può avere lunghezze variabili (ad esempio 10-200 bp o coppie di basi) e strutture (ad esempio forcine, filamento singolo/doppio, protuberanze, tagli/discontinuità, disaccoppiamenti) e sono processati nelle cellule per fornire silenziamento genico attivo. Un siRNA a doppia elica (dsRNA) può avere lo stesso numero di nucleotidi su ogni elica (estremità smussate) o estremità simmetriche (sporgenze). La sporgenza di 1-2 nucleotidi può essere presente sulla catena senso e/o antisenso, così come presente sull'estremità 5' e/o 3' di una data elica. Per esempio siRNA che hanno come bersaglio Mcl-1 sono stati dimostrati incrementare l'attività di ABT-263 o ABT-737 in varie linee cellulari di tumore (Tse et al. (2008) Cancer Res. 68:3421-3428 e riferimenti in esso).

Proteine di legame multivalenti sono proteine di legame che comprendono due o più siti di legame dell'antigene. Proteine di legame multivalenti sono ingegnerizzate per avere i tre o più siti di legame dell'antigene e sono generalmente anticorpi non naturalmente esistenti. Il termine "proteina di legame multispecifica" intende una proteina di legame in grado di legare due o più bersagli correlati o non correlati. Proteine di legame a dominio variabile duale (DVD) sono proteine di legame tetravalenti o multivalenti che legano proteine comprendenti due o più siti di legame dell'antigene. Tali DVD possono essere monospecifiche (cioè, in grado di legare un antigene) o multispecifiche (cioè in grado di legare due o più antigeni). Proteine di legame DVD comprendenti due polipeptidi DVD di

catena pesante e due polipeptidi DVD di catena leggera sono indicate come DVD Ig. Ogni metà di una DVD Ig comprende un polipeptide DVD di catena pesante, un polipeptide DVD di catena leggera, e due siti di legame dell'antigene. Ogni sito di legame comprende un dominio variabile a catena pesante e un dominio variabile a catena leggera con un totale di 6 CDR coinvolte nel legame dell'antigene per sito di legame dell'antigene.

Agenti alchilanti includono altretamina, AMD-473, AP-5280, apaziquone, bendamustina, brostalicina, busulfan, carboquone, carmustina (BCNU), clorambucile, Cloretazine™ (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamide, dacarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamide, ifosfamide, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamide, melfalan, mitobronitolo, mitolattolo, nimustina, N-ossido di mostarda azotata, ranimustina, temozolomide, tiotepa, treosulfan, trofosfamide e simili.

Inibitori di angiogenesi includono inibitori di recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR), inibitori di tirosina chinasi recettoriale endotelio-specifica (Tie-2), inibitori del recettore 2 del fattore di crescita insulinico (IGFR-2), inibitori di metalloproteinasi di matrice 2 (MMP-2), inibitori di metalloproteinasi di matrice 9 (MMP-9), inibitori del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR), analoghi di trombospondina, inibitori di tirosina chinasi recettoriale del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGFR) e simili.

Antimetaboliti includono Alimta™ (pemetrexed disodio, LY231514,

MTA), 5-azacitidina, Xeloda™ (capecitabina), carmofur, Leustat™ (cladribina), clofarabina, citarabina, citarabina ocfosfato, citosina arabinoside, decitabina, deferoxamina, doxifluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-beta-D-ribofuranosilimidazol-4-carbossammide), enocitabina, etenilcitidina, fludarabina, 5-fluorouracile (5-FU) da solo o in combinazione con leucovorin, Gemzar™ (gemcitabina), idrossiurea, Alkeran™ (melfalan), mercaptopurina, 6-mercaptopurina riboside, metotrexato, acido micofenolico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, ribavirin, S-1, triapina, trimetrexato, TS-1, tiazofurina, tegafur, vidarabina, UFT e simili.

Antivirali includono ritonavir, idrossiclorochina e simili.

Inibitori di aurora chinasi includono ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, inibitori di chinasi aurora A-specifica, inibitori di chinasi aurora B-specifica, inibitori di pan-aurora chinasi e simili.

Inibitori delle proteine della famiglia Bcl-2 diversi da ABT-263 includono AT-101 ((-)-gossipol), oligonucleotide antisense che bersaglia Bcl-2 Genasense™ (G3139 o oblimersen), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil-4-((1R)-3-(dimetilammino)-1-((fenilsolfanil)metil)propil)ammino)-3-nitrobenzensolfonammide) (ABT-737), GX-070 (obatoclax) e simili.

Inibitori di Bcr-Abl chinasi includono dasatinib (BMS-354825), Gleevec™ (imatinib) e simili.

Inibitori di CDK includono AZD-5438, BMI-1040, BMS-387032, CVT-2584, flavopiridolo, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202 o R-roscovitina), ZK-304709 e simili.

Inibitori di COX-2 includono ABT-963, Arcoxia™ (etoricoxib), Bextra™ (valdecoxib), BMS-347070, Celebrex™ (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, Deramaxx™ (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-solfamoilfenil)-1H-pirrolo, MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, Vioxx™ (rofecoxib) e simili.

Inibitori di EGFR includono ABX-EGF, immunoliposomi anti-EGFR, vaccino per EGF, EMD-7200, Erbitux™ (cetuximab), HR3, antibiotici IgA, Iressa™ (gefitinib), Tarceva™ (erlotinib od OSI-774), TP-38, proteina di fusione di EGFR, Tykerb™ (lapatinib) e simili.

Inibitori del recettore ErbB2 includono CP-724714, CI-1033 (canertinib), Herceptin™ (trastuzumab), Tykerb™ (lapatinib), Omnitarg™ (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafamib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vaccino per HER2), APC-8024 (vaccino per HER2), anticorpo bispecifico anti-HER/2neu, B7.her2IgG3, anticorpi bispecifici trifunzionali per AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 e simili.

Inibitori di istone deacetilasi includono depsipeptide, LAQ-824, MS-275, trapoxin, acido suberoilnilide idrossammico (SAHA), TSA, acido valproico e simili.

Inibitori di HSP-90 includono 17AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, Mycograb™ (anticorpo ricombinante umano per HSP-90), nab-17AAG, NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radiccicolo, SNX-2112, STA-9090, VER-49009 e simili.

Inibitori di proteine dell'apoptosi includono HGS-1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 e simili.

Coniugati anticorpo-farmaco includono anti-CD22-MC-MMAF, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19A, SGN-35, SGN-75 e simili.

Attivatori della via del recettore di morte includono TRAIL e anticorpi o altri agenti che bersagliano TRAIL o recettori di morte (ad esempio DR4 e DR5) quali apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145 (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762, trastuzumab e simili.

Inibitori di chinesina includono inibitori di Eg5 quali AZD-4877 e ARRY-520, inibitori di CENPE quali GSK-923295A e simili.

Inibitori di JAK2 includono CEP-701 (lesaurtinib), XL019, INCB-018424 e simili.

Inibitori di MEK includono ARRY-142886, ARRY-438162, PD-325901, PD-98059 e simili.

Inibitori di mTOR includono AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inibitori di TORC1/TORC2 ATP-competitivi, includendo PI-103, PP242, PP30 e Torin 1 e simili.

Farmaci antinfiammatori non steroidei includono Amigesic™ (salsalato), Dolobid™ (diflunisal), Motrin™ (ibuprofene), Orudis™ (ketoprofene), Relafen™ (nabumetone), Feldene™ (piroxicam), ibuprofene crema, Aleve™ e Naprosyn™ (naprossene), Voltaren™ (diclofenac), Indocin™ (indometacina), Clinoril™ (sulindac), Tolectin™ (tolmetin), Lodine™ (etodolac), Toradol™ (ketorolac), Daypro™ (oxaprozina) e simili.

Inibitori di PDGFR includono CP-673451, CP-868596 e simili.

Chemioterapici al platino includono cisplatino, Eloxalin™

(ossaliplatino), eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, Paraplatin™ (carboplatino), picoplatino, satraplatino e simili.

Inibitori di chinasi polo-simili includono BI-2536 e simili.

Inibitori di fosfoisonitide 3 chinasi includono wortmannina, LY-294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 e simili.

Analoghi di trombospondina includono ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 e simili.

Inibitori di VEGFR includono Avastin™ (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, Angiozyme™ (un ribozima che inibisce angiogenesi (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO) e Chiron (Emreryville, CA)), axitinib (AG-137361), AZD-2171, CP-547632, IM-862, Macugen™ (pegaptanib), Nexavar™ (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787 o ZK-222584), Sutent™ (sunitinib o SU-11248), trappola per VEGF, Zactima™ (vandetanib o ZD-6474) e simili.

Antibiotici includono antibiotici intercalanti quali aclarubicina, actinomicina D, amrubicina, annamicina, Adriamicin™ (doxorubicina), Blenoxane™ (bleomicina), daunorubicina, Caelyx™ e Myocet™ (doxorubicina liposomale), elsamitrucina, epirubicina, glarubicina, idarubicina, mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebeccamicina, stimalamer, streptozocina, Valstar™ (valrubicina), zinostatina e simili.

Inibitori di topoisomerasi includono aclarubicina, 9-aminocamptotecina, amonafide, amsacrina, becatecarina, belotecan, BN-80915, Camptosar™ (irinotecan cloridrato), camptotecina,

Cardioxane™ (dexrazoxano), diflomotecan, endotecarin, Ellence™ e Pharmorubicin™ (epirubicina), etoposide, exatecan, 10-idrossicamptotecina, gimatecan, lurtotecan, mitoxantrone, oratecina, pirarbucina, pixantrone, rubitecan, sobuzossano, SN-38, tafluposide, topotecan e simili.

Anticorpi includono Avastin™ (bevacizumab), anticorpi CD40-specifici, chTNT-1/B, denosumab, Erbitux™ (cetuximab), Humax-CD4™ (zanolimumab), anticorpi IGF1R-specifici, lintuzumab, Panorex™ (edrecolomab), Rencarex™ (WX G250), Rituxam™ (rituximab), ticilimumab, trastuzumab, anticorpi per CD20 tipi I e II e simili.

Terapie ormonali includono Arimidex™ (anastrozolo), Aromasin™ (exemestano), arzoxifene, Casodex™ (bicalutamide), Cetrotide™ (cetrorelix), degarelix, deslorelina, Desopan™ (trilostano), dexametasone, Drogenil™ (flutamide), Evista™ (raloxifene), Afema™ (fadrozolo), Fareston™ (toremifene), Faslodex™ (fulvestrant), Femara™ (letrozolo), formestano, glucocorticoidi, Hectorol™ (doxercalciferolo), Renagel™ (sevelamer carbonato), lasofoxifene, leuprolide acetato, Megace™ (megestrol), Mifeprex™ (mifepristone), Nilandron™ (nilutamide), tamoxifene incluso Nolvadex™ (tamoxifene citrato), Plenaxis™ (abarelix), prednisone, Propecia™ (finasteride), rilostano, Suprefact™ (buserelina), ormone rilasciante ormone luteinizzante (LHRH) includendo Trelstar™ (triptorelina), istrelina includendo Vantas™ (impianto di istrelina), Modrastane™ (trilostano), Zoladex™ (goserelina) e simili.

Deltoidi e retinoidi includono seocalcitololo (EB1089 o CB1093),

lexacalcitolo (KH1060), fenretinide, Panretin™ (alitretinoina), tretinoina incluso Atragen™ (tretinoina liposomiale), Targretin™ (bexarotene), LGD-1550 e simili.

Inibitori di PARP includono ABT-888, olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 e simili.

Alcaloidi vegetali includono vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina e simili.

Inibitori di proteasoma includono Velcade™ (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 e simili.

Gli esempi di agenti immunologici includono interferoni e altri agenti immunopotenziati. Gli interferoni includono interferone α , interferone α -2a, interferone α -2b, interferone beta, interferone gamma-1a, Actimmune™ (interferone gamma-1b), interferone gamma -n1, loro combinazioni e simili. Altri agenti includono Alfaferone (IFN- α), BAM-002 (glutazione ossidato), Beromun™ (tasonermina), Bexxar™ (tositumomab), Campath™ (alemtuzumab), CTLA4 (antigene linfocitico citotossico 4), decarbazina, denileuchina, epratuzumab, Granocyte™ (lenograstim), lentinan, α interferone leucocitario, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vaccino per melanoma, mitumomab, molgramostim, Mylotarg™ (gemtuzumab ozogamicina), Neupogen™ (filgrastim), OncoVAC-CL, Ovarex™ (oregovomab), pentumomab (Y-muHMFg1), Provenge™ (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofiran, teceleuchina, Theracys™ (BCG o Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, Virulizin™ (immunoterapico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (sostanza specifica di Maruyama o SSM), WF-10 (tetraclorodecaossido o TCDO), Proleukin™

(aldesleuchina), Zadaxin™ (thymalfasin), Zenapax™ (daclizumab), Zevalin™ (90Y-ibritumomab tiuxetan) e simili.

Modificatori di risposta biologica sono agenti che modificano meccanismi di difesa di organismi viventi o risposte biologiche, quali sopravvivenza, crescita o differenziamento di cellule di tessuto per dirigerle ad avere attività anti-tumorali, e includono krestina, lentinano, sizofiran, picibanil, PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex e simili.

Analoghi di pirimidina includono citarabina (citosina arabinoside, ara C o arabinoside C), doxilfluridina, Fludara™ (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracile), floxuridina, Gemzar™ (gemcitabina), Tomudex™ (raltitrexed), triacetiluridina, Troxatyl™ (troxacitabina) e simili.

Analoghi di purina includono Lanvis™ (tioguanina), Purinethol™ (mercaptipurina) e simili.

Agenti antimitotici includono batabulina, epotilone D (KOS-862), N-(2-((4-idrossi-fenil)ammino)piridin-3-il)-4-metossibenzensolfonammide, ixabepilone (BMS-247550), paclitaxel, Taxotere™ (docetaxel), larotaxel (PNU-100940, RPR-109881 o XRP-9881), patupilone, vinflunina, ZK-EPO (epotilone sintetico) e simili.

Inibitori di ubiquitina ligasi includono inibitori di MDM2 quali nutline, inibitori di NEDD8 quali MLN4924 e simili.

Le composizioni di questa invenzione possono altresì essere usate come radiosensibilizzanti per incrementare l'efficacia di radioterapia. Esempi di radioterapia includono, ma non sono limitati a, radioterapia

a raggio esterno (XBRT) teleterapia, brachiterapia, radioterapia a fonte sigillata, radioterapia a fonte non sigillata e simili.

Additionalmente o alternativamente, una composizione della presente invenzione può essere somministrata in terapia di combinazione con uno o più agenti antitumorali o chemioterapici selezionati da Abraxane™ (ABI-007), ABT-100 (inibitore di farnesil transferasi), Advexin™ (vaccino per Ad5CMV-p53 o contusugene ladenovec), Altocor™ o Mevacor™ (lovastatina), Ampligen™ (poli(I)-poli(C12U), un RNA sintetico), Aptosyn™ (exisulind), Aredia™ (acido pamidronico), arglabina, L-asparaginasi, atamestano (1-metil-3,17-dione-androsta-1,4-diene), Avage™ (tazarotene), AVE-8062 (derivato di combretastatina), BEC2 (mitumomab), cachectina o cachessina (fattore di necrosi tumorale), Canvaxin™ (vaccino per melanoma), CeaVac™ (vaccino per il cancro), Celeuk™ (celmoleuchina), istamina includendo Ceplene™ (istamina dicloridrato), Cervarix™ (AS04, vaccino per papilloma virus umano (HPV) adiuvante-adsorbito), CHOP (cytoxan™ (ciclofosfamide) + Adriamycin™ (doxorubicina) + Oncovin™ (vincristina) + prednisone), combretastatina A4P, Cypat™ (ciproterone), DAB(389)EGF (domini catalitico e di traslocazione di tossina difterica fuso mediante un collegatore His-Ala al fattore di crescita epidermico umano), dacarbazina, dactinomicina, Dimericine™ (lozione di liposomi T4N5), acido 5,6-dimetilxantenone-4-acetico (DMXAA), discodermolide, DX-8951f (exatecan mesilato), eniluracile (etiniluracile), squalamina includendo Evizon™ (squalamina lattato), enzastaurina, EPO-906 (epotilone B), Gardasil™ (vaccino

ricombinante per il papilloma virus umano quadrivalente (Tipi 6, 11, 16, 18), Gastrimmune™, Genasense™ (oblimersen), GMK (vaccino coniugato gangliosidico), GVAX™ (vaccino del cancro della prostata), alofoginone, isterelina, idrossicarbammide, acido ibandronico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin besudotox), IL-13-esotossina di pseudomonas, interferone- α , interferone- γ , Junovan™ e Mepact™ (mifamurtide), lonafarnib, 5,10-metilentetraidrofolato, miltefosina (esadecilfosfocolina), Neovastat™ (AE-941), Neutrexin™ (trimetrexato glucuronato), Nipent™ (pentostatina), Onconase™ (ranpirnasi, un enzima ribonucleasi), Oncophage™ (vitespen, trattamento vaccinic del melanoma), OncoVAX™ (vaccino di IL-2), Orathecin™ (rubitecan), Osidem™ (farmaco cellulare a base di anticorpo), MAb (anticorpo monoclonale murino) Ovarex™, nanoparticella stabilizzata con albumina di paclitaxel, paclitaxel, Pandimex™ (saponine di aglicone da ginseng comprendenti 20(S)-protopanaxadiolo (aPPD) e 20(S)-protopanaxatriolo (aPPT)), panitumumab, Panvac™-VF (vaccino per il cancro investigazionale), pegaspargasi, peginterferone α (PEG interferone A), fenoxodiolo, procarbazina, rebimastat, Removab™ (catumaxomab), Revlimid™ (lenalidomide), RSR13 (efaproxiral), Somatuline™ LA (lanreotide), Soriatane™ (acitretina), staurosporina (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), Targretin™ (bexarotene), Taxoprexin™ (acido docosaesaenoico (DHA) + paclitaxel), Telcyta™ (canfosfammide, TLK-286), Temodar™ (temozolomide), tesmilifene, tetrandrina, talidomide, Theratope™ (vaccino per STn-KLH), Thymitaq™ (nolatrexed

dicloridrato), TNFerade™ (adenovettore: trasportatore di DNA contenente il gene per il fattore di necrosi tumorale α), Tracleer™ o Zavesca™ (bosentan), TransMID-107R™ (KSB-311, tossina difterica), tretinoina (retin-A), Trisenox™ (arsenico triossido)), Ukrain™ (derivato di alcaloidi dalla pianta di celidonia maggiore), Virulizin™, Vitaxin™ (anticorpo anti- $\alpha\text{v}\beta 3$), Xcytrin™ (motexafin gadolinio), Xinlay™ (atrasentan), Xyotax™ (paclitaxel poliglumex), Yondelis™ (trabectedin), ZD-6126 (N-acetilcolchinol-O-fosfato), Zinecard™ (dexrazoxano), acido zoledronico, zorubicina e simili.

ESEMPI

I seguenti esempi serviranno per illustrare inoltre l'invenzione senza limitarla.

Esempio 1: Preparazione e caratterizzazione di prodotti di dispersione solida

Formulazioni di varie composizioni sono state prodotte come mostrato in Tabella 1 sotto. ABT-263 era mescolato in un mescolatore con una miscela pregranulata di Copovidone (copolimero di N-vinil pirrolidone e vinil acetato) e solubilizzante(i). Dove indicato, 1% di diossido di silicio colloidale è stato aggiunto per migliorare le proprietà di flusso. La miscela in polvere era estrusa in un estrusore Leistritz micro 18 GMP ad una temperatura di estrusione come mostrata in Tabella 1.

Assoluta biodisponibilità confronta la biodisponibilità (stimata come l'area sotto la curva, o AUC) del farmaco attivo nella circolazione sistemica in seguito a somministrare orale con la

biodisponibilità dello stesso farmaco in seguito a somministrazione endovenosa. Nella Tabella 1 la biodisponibilità F era determinata dopo somministrazione di una dose di ABT-263 di 50 mg a cani nutriti.

Tabella 1

Formulazione	1	2	3	4	5	6	7	8
ABT-263	10%	10,7%	10,7%	10,7%	10%	10%	10%	10%
	2HCl	2HCl	2HCl	2HCl	2HCl	2HCl	2HCl	2HCl
Copovidone (%)	80	72,3	72,3	72,3	80	79	80	79
PS-20 (%)	10	10		5				
Span 20 (%)					5	5		
Vitamina E-TPGS (%)			10	2			5	5
SDS (%)		6	6	6				
PG (%)				3	5	5	5	5
Diossido di silicio colloidale (%)		1	1	1		1		1
Temperatura di estrusione (°C)	140	140	140	140	140	140	130	130
Somma dei prodotti di degradazione (%)	1,83	1,11	1,22	1,05	2,78	1,07	1,68	0,93
Somma di solfossidi (%)	N/D	0,77	0,71	0,69	N/D	N/D	N/D	N/D
F (%)	27,5	32,6	25,9	27,0	31,7	N/D	26,7	N/D
F (%) per soluzione lipidica comparativa nello stesso studio *	22,4	31,5	29,2	29,2	22,4	N/D	22,4	N/D
F Relativa (%) **	122,8	103,5	88,7	92,5	141,5		119,2	

Tabella 1 (continuazione)

Formulazione	9	10	11	12	13	14	15
ABT-263	10,7%	10,7%	10,7%	10%	10%	10%	10,7%
	2HCl	2HCl	2HCl	Na	f.b.	f.b.	2HCl
Copovidone (%)	78,3	78,3	72,3	79	79	79	72,3
PS-20 (%)				10			
Span 20 (%)							10
Vitamina E-TPGS (%)	5	5	5		10	10	
SDS (%)			5				6
PG (%)	5	5	5				
Diossido di silicio colloidale (%)	1	1	1	1	1	1	1
Temperatura di estrusione (°C)	130	135	140	130	125	130	130
Somma dei prodotti di degradazione (%)	0,66	0,83	1,23	0,73	0,80	0,41	1,27
Somma di solfossidi (%)	0,37	0,42	0,72	0,29	0,43	0,30	0,62
F (%)	N/D	29,6	N/D	32,1	33,7	N/D	N/D
F (%) per soluzione lipidica comparativa nello stesso studio *	N/D	N/D	N/D	31,5	N/D	N/D	N/D
F Relativa (%) **				101,9			

Abbreviazioni usate: "2HCl" sale dicloridrato di ABT-263; "Na", sale di sodio di ABT-263; "f.b.", base libera di ABT-263; "PS-2", polisorbato 20; "SDS", sodio lauril solfato; "vitamina E-TPGS", alfa tocoferil polietilene glicole succinato, "PG", propilene glicole, N/D, non determinato.

* 25 mg ABT-263/ml in Phosal 53 NCC/etanolo (90:10),

** calcolato considerando la biodisponibilità F per la soluzione di lipide comparativa come

Esempio 2: Valutazione di biodisponibilitàa) Protocollo per gli studi di biodisponibilità orale

Per la valutazione della biodisponibilità, estrusi come descritti nell'Esempio 1 erano macinati e introdotti in capsule. Ogni capsula conteneva 50 mg di ABT-263.

La risposta alla dose e l'effetto del cibo per due formulazioni erano valutati in cani beagle (entrambi i sessi, peso prossimato: 10 kg). Gruppi di 5 cani ognuno ricevevano una dose orale da 50 mg (1 capsula/cane), 100 mg (2 capsule/cane) o 200 mg (4 capsule/cane) di ABT-263 in entrambe le condizioni di digiuno e nutrizione. La dose era seguita da approssimativamente 10 ml di acqua. Per tutti gli studi, i cani beagle erano tenuti a digiuno per tutta la notte prima del dosaggio ma era permessa acqua a volontà. Il cibo era ridato ai cani circa 30 minuti prima del dosaggio (condizione di nutrizione) o 4 ore dopo il dosaggio (condizione di digiuno). Un periodo di sospensione/recupero di una settimana separava i due periodi di dosaggio. Campioni del sangue erano ottenuti da ogni animale prima del dosaggio e in punti temporali convenienti scelti tra 0,25, 0,5, 1,0, 1,5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 15, 24, 36 e 48 ore dopo la somministrazione del farmaco. Il plasma era separato dagli eritrociti per centrifugazione e congelato (-30°C) fino all'analisi. Concentrazioni di ABT-263 erano determinate mediante HPLC-MS/MS a fase inversa dopo estrazione liquidi-liquidi dei campioni di plasma. L'area sotto la curva (AUC) era calcolata col metodo trapezoidale per il decorso temporale dello studio. Ogni forma di dosaggio era

valutata in un gruppo contenente 5 cani; i valori riportati sono le medie per ogni gruppo di cani.

b) Influenza di dosaggio e applicazione a cani a digiuno o nutriti

Formulazione 6 o 8 di ABT-263 come definite in Tabella 1 erano somministrate a cani a digiuno o nutriti in dosaggi corrispondenti alle quantità di ABT-263 come indicate in Fig. 1 e Fig. 2. Successivamente, le concentrazioni nel plasma di ABT-263 erano determinate da campioni del sangue prelevati ai punti temporali indicati. Nelle Fig. 1 e Fig. 2 simboli aperti e chiusi rappresentano cani nutriti o a digiuno, rispettivamente. Quadrati, triangoli e cerchi rappresentano una dose di 50 mg, 100 mg, o 200 mg di ABT-263, rispettivamente.

Per entrambe le formulazioni le concentrazioni nel plasma di ABT-263 erano più alte quando somministrato a cani nutriti. Questo effetto era più prominente ai dosaggi più alti di 100 mg e 200 mg. In cani nutriti una linearità di dose poteva essere osservata.

I valori AUC della formulazione 6 in cani a digiuno erano 40-60% più bassi che nei cani nutriti. Quando la formulazione 8 era somministrata i valori AUC erano approssimativamente 30% inferiori nei cani a digiuno.

c) Confronto di una formulazione in base libera contro una formulazione di sale HCl

cani nutriti ricevevano per via orale una delle seguenti due formulazioni come una capsula contenente formulazione 13 o formulazione 10 come indicate nella Tabella 1, equivalenti ad una quantità di 50 mg di ABT-263.

Le concentrazioni nel plasma di ABT-263 erano determinate da campioni del sangue prelevati ai punti temporali come indicati in figura 3, che mostra la concentrazione plasmatica media di 5 cani trattati con formulazione 13 o formulazione 10, rispettivamente.

I dati di biodisponibilità ottenuti da questo esperimento sono riassunti nella Tabella 2 sotto (mostrati come valore medio di 6 animali; deviazione standard in parentesi).

Tabella 2

Formulazione	C _{max}	C _{max} /D	T _{max}	AUC	AUC/D	F
13	10,4 (2,1)	2,03	3,2 (0,5)	78,7 (15,7)	15,3	33,7 (5,5)
10	8,6 (0,7)	1,74	3,6 (0,6)	67,6 (7,9)	13,4	29,6 (3,4)

C_{max}: massima concentrazione di ABT-263 nel plasma (unità µg/ml)

C_{max}/D: massima concentrazione per dose (unità µg/ml per mg/kg)

T_{max}: tempo alla massima concentrazione nel plasma (unità: ore)

AUC: area sotto la curva di concentrazione nel plasma (unità: µg.ora/ml)

AUC/D: area sotto la curva per dose (unità: µg.ora/ml per mg/kg)

F: biodisponibilità media (unità: %)

Esempio 3: Stabilità di conservazione

Per formulazioni selezionate (6 e 8 secondo la Tabella 1) la stabilità di conservazione era determinata. Le formulazioni erano tenute in contenitori chiusi in condizioni ambiente (approssimativamente da 19°C a 25°C a RH di 60% o meno). Il contenuto di ABT-263 e il contenuto di prodotti di degradazione dell'ingrediente attivo includendo solfossidi era determinato

all'inizio del periodo di conservazione (valore iniziale) e dopo 4 mesi con separazione mediante HPLC (o UPLC) e rilevazione con un rilevatore UVN1S. I risultati sono mostrati nella Tabella 3 sotto.

Tabella 3

Formulazione	6	8
Contenuto (iniziale)	97,8%	97,0%
Prodotti di degradazione (iniziale)	1,07%	0,93%
Contenuto (dopo 4 mesi)	96,7%	98,9%
Prodotti di degradazione (dopo 4 mesi)	1,16%	0,96%

Le formulazioni erano chimicamente stabili poiché i contenuti e livelli di impurezze rimanevano non modificati in seguito alla conservazione.

Esempio 4: Determinazione di formazione di solfossido

Le formulazioni 2, 3, 12, 4, 9, 11, 10, 13 e 14 come definite nella Tabella 1 erano valutate per la formazione di solfossido in uno studio di stabilità accelerata, usando esposizione in una piastra aperta ad una umidità relativa di 40°C/75%. Il contenuto di solfossido era determinato all'inizio dell'esperimento (meno di 0,8% in tutti i casi), dopo una settimana, 3 settimane, 6 settimane per le formulazioni indicate in figura 4, e a punti temporali scelti tra 4 settimane, 5 settimane e 7 settimane per le formulazioni indicate in figura 5.

I dati mostrati in figura 4 indicano che le temperature di estrusione inferiori causano contenuti inferiori di solfossidi. Livelli comparativamente bassi di solfossidi erano altresì osservati

nelle formulazioni indicate in figura 5, tutte le quali erano estruse a temperatura di 135°C o meno. Il contenuto di solfossido aumentava in maniera massimamente significativa con le formulazioni 2 e 4, entrambe le quali contengono polisorbato 20. Quindi, l'inclusione di polisorbato 20 sembra promuovere la formazione di solfossidi.

In un secondo esperimento la formazione di solfossidi era determinata in campioni, che erano tenuti in bottiglie di HDPE da 1,5 once chiuse ad una umidità relativa di 40°C/75%. I risultati sono mostrati nella figura 6 e figura 7.

Esempio 5: Cristallinità di estrusi di ABT-263

Le formulazioni 9, 2, 13 e 14 come definite nella Tabella 1 erano prodotte, usando i parametri di processo come indicati nella Tabella 4 sotto. Gli estrusi erano valutati per la presenza di ingrediente attivo cristallino con microscopia a polarizzazione.

Tabella 4

Formulazione	10	13	14	15
Parametri di processo				
Tasso di alimentazione	0,5 kg/h	1,0 kg/h	1,0 kg/h	0,5 kg/h
Temperatura	135°C	125°C	130°C	130°C
Dati di processo				
Cristallinità	rilevato	non rilevato	non rilevato	non rilevato

Esempio 6: Cristallinità di estrusi di ABT-263 in seguito a conservazione prolungata

Vari estrusi come indicati in Tabella 5 erano mantenuti in

condizioni di invecchiamento accelerato in piastre aperte o bottiglie chiuse. Ai punti temporali indicati la presenza di ingrediente attivo cristallino era valutata con microcristallina per polarizzazione.

Tabella 5: Stabilità fisica (cristallinità)

Tempo	0 settimane	1 settimana	3 settimane	6 settimane	1 mese
Condizioni di conservazione		piastra aperta 40°C/75% RH			Bottiglie di MDPE da 1,5 oz, chiuse 40°C/75% RH
2	rilevato (++)	rilevato (++)	rilevato (++)	rilevato (++)	rilevato (++)
3	rilevato (++)	rilevato (++)	rilevato (++)	rilevato (++)	rilevato (++)
12	non rilevato	non rilevato	non rilevato	non rilevato	non rilevato
4	non rilevato	rilevato (+)	rilevato (++)	rilevato (++)	rilevato (++)
9	rilevato (+)	non rilevato	non rilevato	rilevato (+)	rilevato (+)
11	rilevato (+)	rilevato (++)	rilevato (++)	rilevato (++)	rilevato (++)
10	rilevato (+)	rilevato (+)	rilevato (+)	rilevato (+)	rilevato (+)
13	non rilevato	non rilevato	non rilevato	non rilevato	non rilevato
14	non rilevato	non rilevato	non rilevato	non rilevato	non rilevato
(+) pochi cristalli rilevati (++) numerosi cristalli rilevati					

Esempio 7: Produzione di compresse

Seguendo la procedura di Esempio 1, un estruso era ottenuto da gli ingredienti del prodotto di dispersione solida elencati nella Tabella 6 sotto. Estrusi di Esempio 1 erano macinati e la polvere era

mescolata con gli eccipienti di pastigliatura elencati nella Tabella 6. Una pressa per compresse a punzone singolo era usata per preparare compresse contenenti 50 mg di ABT-263.

Tabella 6: Composizione della compressa

Formulazione	16	17	18
Estruso (ABT-263, base libera: Copovidone: Vitamina E-TPGS: diossido di silicio colloidale 10:79:10:1)	98%	83%	83%
Croscarmellosio sodico			15%
Mannitolo		15%	
Diossido di silicio colloidale	1,0%	1,0%	1,0%
Sodio stearil fumarato	1,0%	1,0%	1,0%
Massa totale della compressa	510,2 mg	602,4 mg	502,4 mg

Le compresse erano immerse in 0,1N HCl a una temperatura di 37°C (per mimare le condizioni dello stomaco) ed agitate mediante rotazione di pala ad una velocità di 75 giri al minuto (RPM). La quantità di ABT-263 rilasciato era determinata in vari punti temporali mediante HPLC-UV/VIS. I risultati sono mostrati nella figura 8.

* * * * *

R I V E N D I C A Z I O N I

1. Forma di dosaggio farmaceutica che comprende un prodotto di dispersione solida comprendente un ingrediente farmaceuticamente attivo, almeno un polimero farmaceuticamente accettabile, ed almeno un solubilizzante farmaceuticamente accettabile, detto ingrediente farmaceuticamente attivo essendo N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-cicloes-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsolfanil)metil)propil)ammino)-3-((trifluorometil)solfonil)benzensolfonammide, un suo sale, idrato o solvato.

2. Forma di dosaggio di rivendicazione 1, in cui il solubilizzante farmaceuticamente accettabile è selezionato dal gruppo consistente di solubilizzanti non ionici, solubilizzanti anionici e loro combinazioni.

3. Forma di dosaggio di rivendicazione 2, in cui il solubilizzante farmaceuticamente accettabile non ionico è selezionato dal gruppo consistente di estere di acidi grassi di polioli, esteri di acidi grassi di polioli polialcossilati, eteri di acidi grassi polialcossilati, composti di tocoferile e miscele di due o più di essi, in cui il solubilizzante anionico farmaceuticamente accettabile è selezionato dal gruppo consistente di alchilsolfati, alchilcarbossilati, alchibenzolosolfati e alcanosolfonati secondari.

4. Forma di dosaggio di rivendicazione 1, in cui il solubilizzante farmaceuticamente accettabile è selezionato dal gruppo consistente di composti di tocoferile aventi un gruppo polialchilene glicole, esteri di acidi grassi di sorbitano e esteri di acidi grassi

di sorbitano poliossietilene.

5. Forma di dosaggio di rivendicazione 1, in cui il solubilizzante farmaceuticamente accettabile comprende almeno uno di α tocoferile polietilene glicole succinato, sorbitano monolaurato e poliossietilene sorbitano monolaurato.

6. Forma di dosaggio di rivendicazione 2, comprendente almeno un solubilizzante non ionico farmaceuticamente accettabile e almeno un solubilizzante anionico farmaceuticamente accettabile.

7. Forma di dosaggio di rivendicazione 6, in cui il solubilizzante non ionico farmaceuticamente accettabile è selezionato dal gruppo consistente di esteri di acidi grassi di sorbitano, esteri di acidi grassi di sorbitano poliossietilene e α tocoferile polietilene glicole succinato; e il solubilizzante anionico farmaceuticamente accettabile è sodio lauril solfato.

8. Forma di dosaggio di rivendicazione 1, contenente un solvente non volatile per l'ingrediente farmaceuticamente attivo, detto solvente essendo liquido a temperatura ambiente.

9. Forma di dosaggio di rivendicazione 8, in cui detto solvente non volatile è propilene glicole.

10. Forma di dosaggio di rivendicazione 1, in cui detto polimero farmaceuticamente accettabile è un omopolimero o copolimero di N-vinil pirrolidone.

11. Forma di dosaggio di rivendicazione 1, in cui detto polimero farmaceuticamente accettabile è un copolimero di N-vinil pirrolidone e vinil acetato.

12. Forma di dosaggio di rivendicazione 1, in cui detto ingrediente farmaceuticamente attivo è selezionato dal gruppo consistente della base libera, del sale di sodio e del sale dicloridrato di N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-cicloes-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsolfanil)metil)propil)ammino)-3-((trifluorometil)solfonil)-benzensolfonammide e loro combinazioni.

13. Forma di dosaggio di rivendicazione 1, contenente almeno un additivo selezionato da regolatori di flusso, disintegranti, agenti volumizzanti e lubrificanti.

14. Forma di dosaggio di rivendicazione 1, in cui il prodotto di dispersione solida comprende da circa 0,5 a 40% in peso dell'ingrediente farmaceuticamente attivo, da 40 a 97,5% in peso di detto almeno un polimero farmaceuticamente accettabile, da 2 a 20% in peso di detto almeno un solubilizzante, e da 0 a 15% in peso di additivi.

15. Forma di dosaggio di rivendicazione 1, comprendente meno dell'1,5% in peso di prodotti di decomposizione di solfossido dell'ingrediente attivo, relativo al peso dell'ingrediente attivo.

16. Forma di dosaggio di rivendicazione 1, comprendente meno dell'1,2% in peso di prodotti di decomposizione di solfossido dell'ingrediente attivo, relativo al peso dell'ingrediente attivo.

17. Forma di dosaggio di rivendicazione 1, comprendente meno di 0,9% in peso di prodotti di decomposizione di solfossido dell'ingrediente attivo, relativo al peso dell'ingrediente attivo.

18. Forma di dosaggio di rivendicazione 1, in cui il prodotto di

dispersione solida è una miscela processata per fusione, solidificata.

19. Forma di dosaggio di rivendicazione 1, per uso nel trattare un disturbo proliferativo, somministrando a un soggetto che ne abbia necessità.

20. Forma di dosaggio di rivendicazione 19, in cui il disturbo proliferativo è selezionato da tumori e cancri.

21. Forma di dosaggio di rivendicazione 20, in cui il disturbo proliferativo è selezionato dal gruppo consistente di mesotelioma, cancro della vescica, cancro pancreatico, cancro della pelle, cancro della testa o collo, melanoma cutaneo o intraoculare, cancro ovarico, cancro del seno, cancro uterino, carcinoma delle tube di Falloppio, carcinoma dell'endometrio, carcinoma della cervice, carcinoma della vagina, carcinoma della vulva, cancro delle ossa, cancro cervicale, cancro del colon, cancro rettale, cancro della regione anale, cancro dello stomaco, cancro gastrointestinale (gastrico, coloretta e duodenale), leucemia linfatica cronica, leucemia linfatica acuta, cancro dell'esofago, cancro dell'intestino tenue, cancro del sistema endocrino, cancro della ghiandola tiroidea, cancro della ghiandola paratiroidea, cancro della ghiandola surrenale, sarcoma di tessuto molle, cancro dell'uretra, cancro del pene, cancro testicolare, cancro epatocellulare (epatico e dei dotti biliari), tumore del sistema nervoso centrale primario o secondario, tumore del cervello primario o secondario, malattia di Hodgkin, leucemia cronica o acuta, leucemia mieloide cronica, linfoma linfocitico, leucemia linfoblastica, linfoma follicolare, patologie maligne linfoidi di

origine da cellule T o cellule B, melanoma, mieloma multiplo, cancro orale, cancro ovarico, cancro polmonare non a piccole cellule, cancro della prostata, cancro polmonare a piccole cellule, cancro del rene e dell'uretere, carcinoma a cellule renali, carcinoma della pelvi renale, neoplasie del sistema nervoso centrale, linfoma del sistema nervoso centrale primario, linfoma non-Hodgkin, tumore dell'asse spinale, glioma del tronco encefalico, adenoma pituitario, cancro della corteccia del surrene, cancro della cistifellea, cancro della milza, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma e loro combinazioni.

22. Processo per preparare una forma di dosaggio solida di rivendicazione 1, comprendente:

(a) preparare una fusione omogenea dell'ingrediente farmaceuticamente attivo o un sale, idrato o solvato di esso, di almeno un polimero farmaceuticamente accettabile e almeno un solubilizzante, e

(b) permettere alla fusione di solidificare per ottenere un prodotto di dispersione solida.

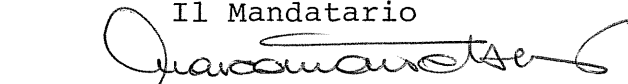
23. Processo di rivendicazione 22, comprendente inoltre frantumare detto prodotto di dispersione solida e comprimere detto prodotto di dispersione solida in una compressa.

24. Processo di rivendicazione 22, comprendente inoltre frantumare detto prodotto di dispersione solida e introdurre detto prodotto di dispersione solida in un guscio di capsula.

Dogana, 17/12/2015

In fede

Il Mandatario


Ing. MARCO MONTEBELLI
Cod. USBM CPI 001

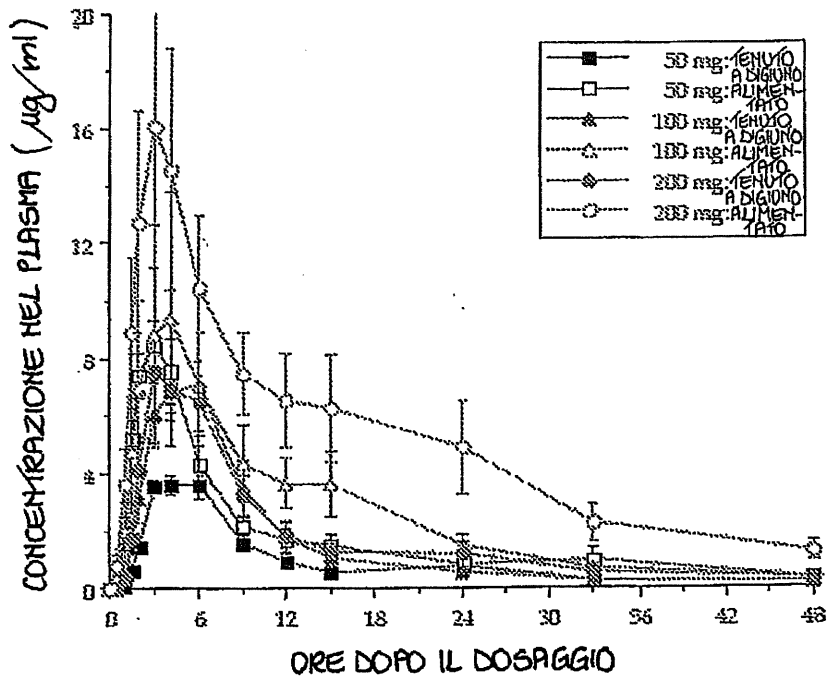


Fig. 1

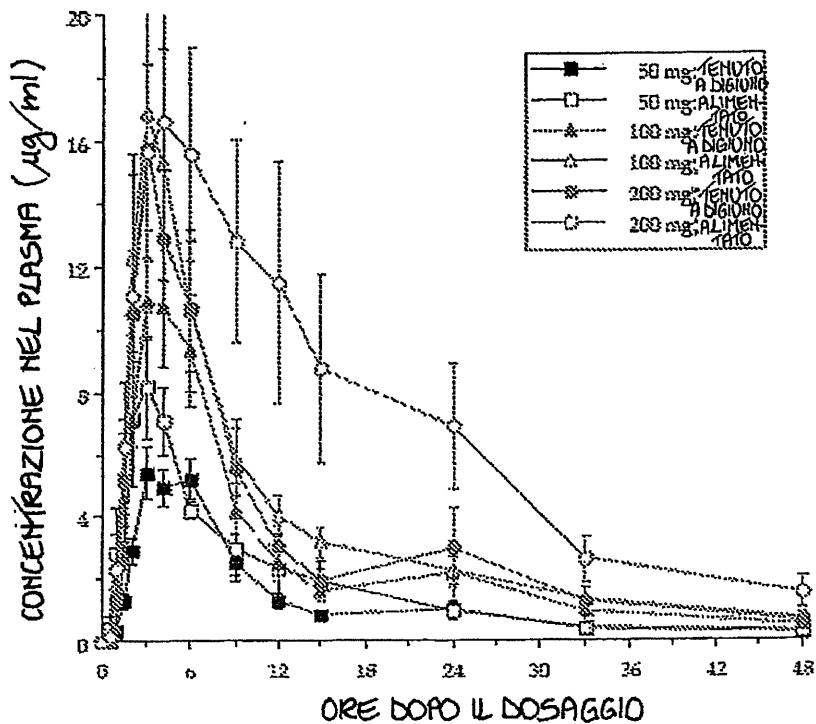


Fig. 2

Marcomontebelli
 Ing. MARCO MONTEBELLI
 Cod. USBM CPI 001

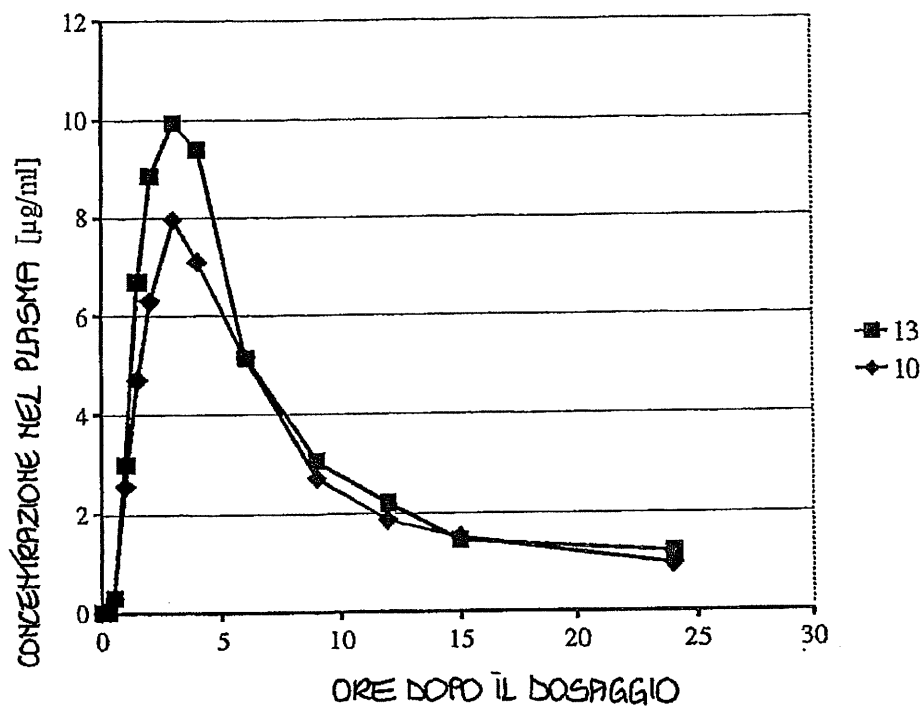


Fig. 3

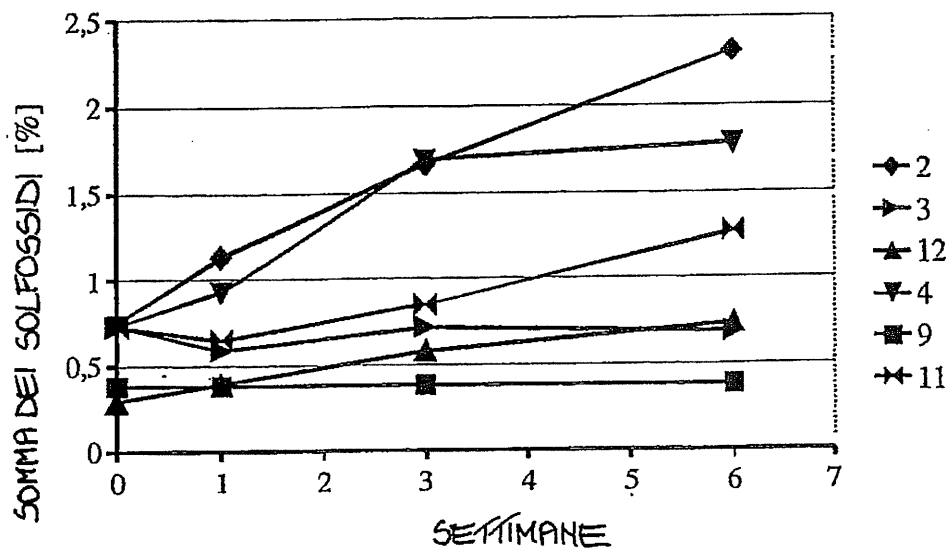


Fig. 4

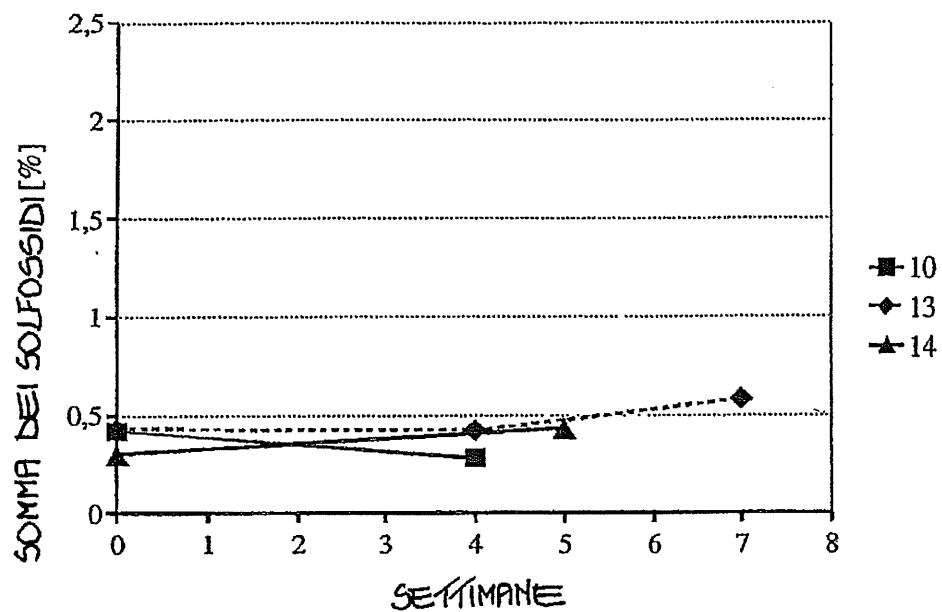


Fig. 5

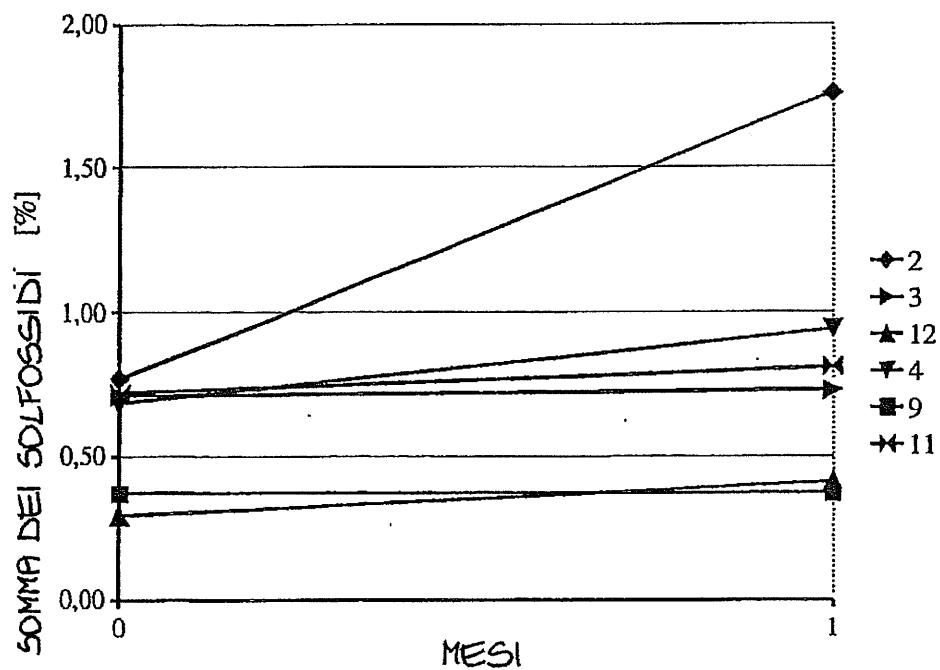


Fig. 6

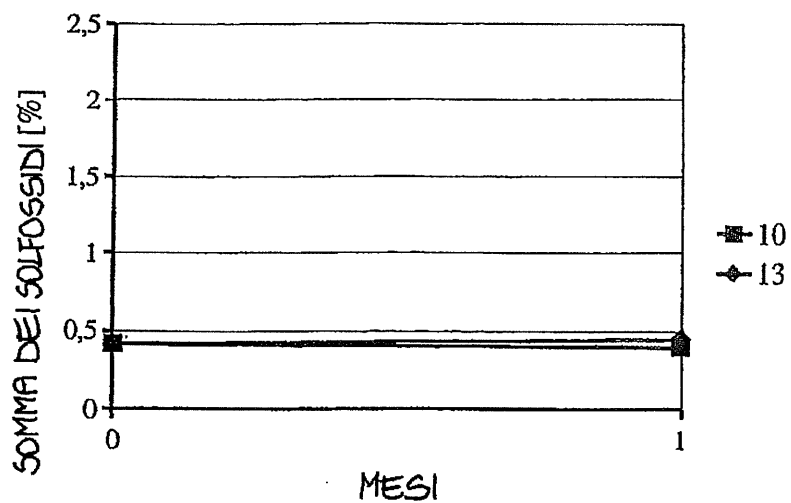


Fig. 7

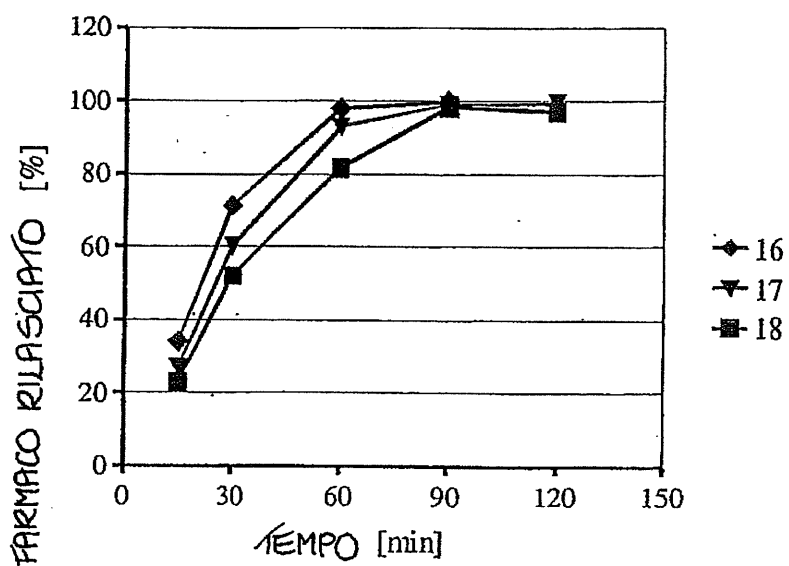


Fig. 8

Marco Montebelli
 Ing. MARCO MONTEBELLI
 Cod. USRM CPI 001