



No. 11-043258-00000-0000

Fecha: 2011-04-07 17:02:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve.:378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

PCT



Q.F

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

11-43258

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES



SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: FORMULACIÓN FARMACÉUTICA

SOLICITANTE: ASTRAZENECA UK LIMITED

DIRECCIÓN: 2 Kingdom Street London W2 6BD, United Kingdom

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 07 de Abril de 2011

P2011/000066

C
07-05-2011
K1 E



No. 11-043258- -00000-0000

Fecha: 2011-04-07 17:02:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000066

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ASTRAZENECA UK LIMITED

Dirección: 2 Kingdom Street London W2 6BD
United Kingdom

Nacionalidad o Domicilio: Gran Bretaña

Lugar de Constitución: Gran Bretaña

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747

TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2009/051309

Fecha Octubre 5, 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/041051

Fecha Abril 15, 2010

6

Título (54) FORMULACIÓN FARMACÉUTICA-514

Clasificación Internacional (51) A61K 9/20, A61K 47/32

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Octubre 7, 2008

(31) Número de Solicitud

61/103.347

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Marzo de 2011

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver expediente No.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.G

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

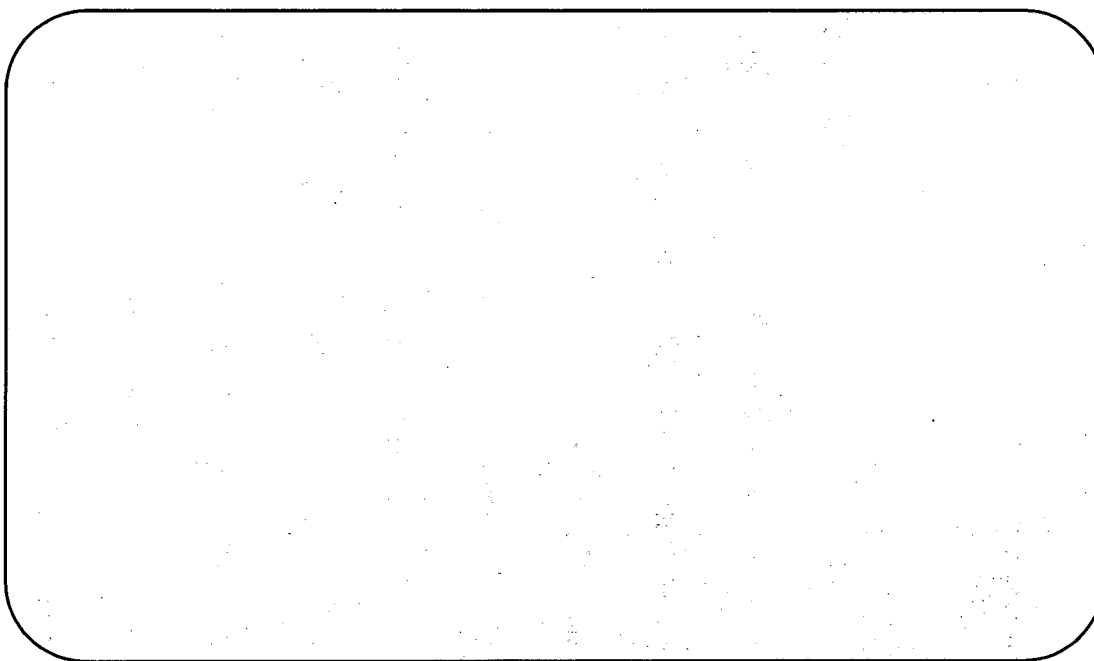
☒

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. PCT 10306.

☒

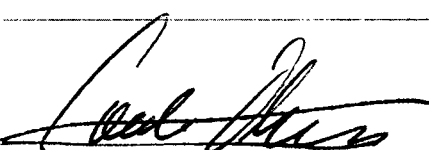
Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/GB2009/051309

- 1. Michael Karl BECHTOLD,**
Abbott GmbH & Co., KG, Knollstrasse 50,
67061 Ludwighafen
Alemania
Nacionalidad: Alemana
- 2. Claudia Bettina PACKHAEUSER,**
Abbott GmbH & Co., KG, Knollstrasse 50,
67061 Ludwighafen
Alemania
Nacionalidad: Alemana
- 3. Julie Kay CAHILL,**
Astrazeca Rr & D Alderley,
Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK 10 4TG
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica
- 4. Katja Maren FASTNACHT,**
Abbott GmbH & Co., KG, Knollstrasse 50,
67061 Ludwighafen
Alemania
Nacionalidad: Alemana
- 5. Bernd Harald LIEPOLD,**
Abbott GmbH & Co., KG, Knollstrasse 50,
67061 Ludwighafen
Alemania
Nacionalidad: Alemana
- 6. Kieran James LENNON,**
Astrazeca R & D Alderley,
Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK 10 4TG
Gran Bretaña
Nacionalidad: Británica
- 7. Benedikt STEITZ,**
Abbott GmbH & Co., KG, Knollstrasse 50,
67061 Ludwighafen
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés.

Apostilla:

APOSTILLE (Convention du La Haye du 5 octobre 1961) Reino Unido de Gran Bretaña y Irlanda del Norte	
1. País:	Reino Unido de Gran Bretaña y Irlanda del Norte
2. Ha sido firmado por:	Martin Emil Buchner
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Dicho Notario Público
5. En:	Londres
6. El:	Día 4 de Octubre de 2007
7. Por:	Secretario de Estado Principal de su Majestad para las Relaciones Exteriores y la Commonwealth.
8. Bajo el No.	H543922
9. Sello / estampilla:	Oficina del Exterior y de la Commonwealth - Londres
10. Firma:	(Firmado) Y. Chapman
Por el Secretario de Estado	
Si este documento va a ser usado en un país que no haga parte de la convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una Apostilla o certificado de legalización sólo confirma que la firma, sello o estampilla que lleva el documento es genuina. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la Oficina de Relaciones Exteriores y de la Commonwealth apruebe el contenido.	

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Apost. Reino U."

Fecha: 21 de Octubre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 0923



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376-1993 Min. J.

Yo, Martin Emil BUCHNER, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado, con vecindad y ejercicio en dicha Ciudad,

CERTIFICO Y DOY FE:

QUE son auténticas las firmas suscritas al pie del Poder que se adjunta, por ser de los respectivos puños y letras de los Señores Don David Richard BRENNAN y Don Graeme Harold Rankine MUSKER, cuyas identidades me constan, uno de los Directores y el Secretario, respectivamente, de la Sociedad denominada "ASTRAZENECA UK LIMITED", Sociedad privada de responsabilidad limitada debidamente constituida, organizada y existente de acuerdo con la ley inglesa, en actual funcionamiento, con domicilio social en 15 Stanhope Gate, Londres W1K 1LN, Inglaterra, y que figura inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número 3674842, siendo asimismo auténtico el Sello Social de dicha Sociedad estampado al pie de dicho Poder, con arreglo a los Estatutos sociales;

QUE los citados Señores firmaron el referido Poder en virtud de las facultades que tienen conferidas por los citados Estatutos sociales, y que por lo tanto dicho Poder, así sellado y firmado, es vinculante para la Sociedad antes mencionada.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

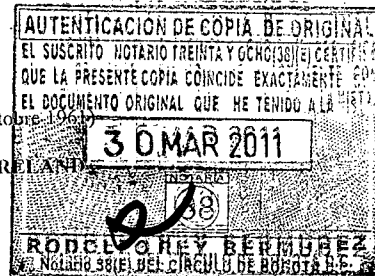
Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario, expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy, cuatro de octubre del año dos mil siete.

Martin Emil BUCHNER
Notario Público de Londres



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND



1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Martin Emil Buchner**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté
6. the/le **04 October 2007**

- * 7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H543922**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **Y Chapman**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

6

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahí
Simón Salinas
Alexander Agudelo
Camilo A. Rodríguez
Lina Mesqueri
Catalina Barbastefan
Of. Com.
Guillermo Chahí
Graciela Mel
Jacqueline Chaparr
Cruz B. de Moncalan

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

AstraZeneca UK Limited

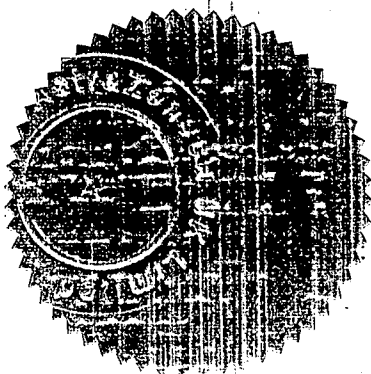
El suscrito,

domiciliado en

15 Stanhope Gate, London, W1K 1LN, United Kingdom

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.



Director

Secretary

LONDON, ENGLAND, 2 October 2007

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 April 2010 (15.04.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/041051 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 9/20 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)

Cheshire SK10 4TG (GB). STEITZ, Benedikt [DE/DE];
Abbott GmbH & Co. KG, Knollstrasse 50, 67061 Lud-
wighafen (DE).

(21) International Application Number:
PCT/GB2009/051309
(22) International Filing Date:
5 October 2009 (05.10.2009)

(74) Agent: ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROP-
ERTY; S-SE-151 85 Södertälje (SE).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/103,347 7 October 2008 (07.10.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope
Gate, London Greater London W1K 1LN (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BECHTOLD,
Michael, Karl [DE/DE]; Abbott GmbH & Co. KG,
Knollstrasse 50, 67061 Ludwighafen (DE). PACK-
HAEUSER, Claudia, Bettina [DE/DE]; Abbott GmbH
& Co. KG, Knollstrasse 50, 67061 Ludwighafen (DE).
CAHILL, Julie, Kay [GB/GB]; AstraZeneca R & D
Alderley, Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10
4TG (GB). FASTNACHT, Katja, Maren [DE/DE]; Ab-
bott GmbH & Co. KG, Knollstrasse 50, 67061 Lud-
wighafen (DE). LIEPOLD, Bernd, Harald [DE/DE];
Abbott GmbH & Co. KG, Knollstrasse 50, 67061 Lud-
wighafen (DE). LENNON, Kieran, James [GB/GB]; As-
traZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield

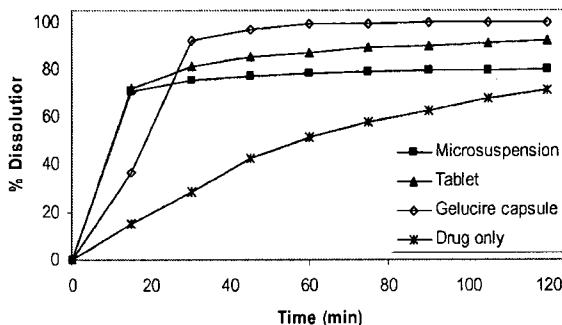
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATION 514

Figure 2



(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical formulation comprising the drug 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one in a solid dispersion with a matrix polymer that exhibits low hygroscopicity and high softening temperature, such as copovidone. The invention also relates to a daily pharmaceutical dose of the drug provided by such a formulation. In addition, the invention relates to the use of a matrix polymer that exhibits low hygroscopicity and high softening temperature in solid dispersion with 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one for increasing the bioavailability of the drug.

WO 2010/041051 A1

- 1 -

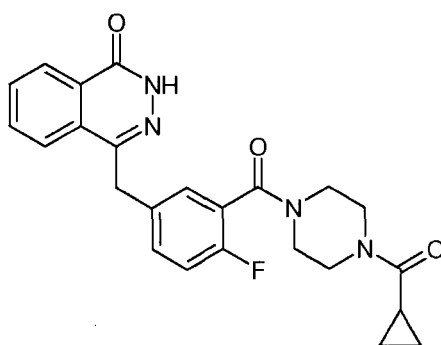
PHARMACEUTICAL FORMULATION 514

Certain embodiments of the invention disclosed herein were made under a joint Research Agreement between Abbott GMBH & Co.KG and AstraZeneca UK Ltd.

The present invention relates to novel pharmaceutical compositions with improved bioavailability and/or stability and/or drug loading, to processes for preparing these novel pharmaceutical compositions and to their use in treating cancer, either as a sole agent or in combination with other therapies.

In particular, the present invention relates to a pharmaceutical formulation comprising 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one in a solid dispersion with a matrix polymer that exhibits low hygroscopicity and high softening temperature. A particularly suitable matrix polymer being copovidone. The invention also relates to a daily pharmaceutical dose of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one provided by such a formulation. In addition, the invention relates to the use of copovidone in a solid dispersion composition with 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one for increasing the bioavailability and/or stability of the 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one, or for treating cancer in a patient.

4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one (Compound 1), which has the following structure:



is disclosed and exemplified in International Patent Application Publication No. WO 2004/080976, (compound 168). It is a poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) inhibitor currently in clinical trials for treating cancers, such as breast and ovarian cancer.

- 2 -

According to WO2005/012524 and WO2005/053662, PARP inhibitor compounds, such as 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one, are particularly effective in treating cancers whose cells are defective in homologous recombination (HR) dependent DNA double-stranded break (DSB) repair pathway. BRCA1 (NM_007295) and BRCA 2 (NM_000059) hereditary breast / ovarian cancer genes are just 2 out of many proteins in the HR dependent DNA DSB repair pathway. Other members of the HR dependent DNA DSB repair pathway include: ATM (NM_000051), ATR (NM_001184), DSS1 (U41515), RPA 1 (NM_002945.2), RPA 2 (NM_00294.6), RPA 3 (NM_002974.3), RPA 4 (NM_013347.1), Chk1 (NM_001274.2), Chk2 (096017 GI:6685284), RAD51 (NM_002875), RAD51L1 (NM_002877), RAD51c (NM_002876), RAD51L3 (NM_002878), DMC1 (NM_007068), XRCC2 (NM_005431), XRCC3 (NM_05432), RAD52 (NM_002879), RAD54L (NM_003579), RAD54B (NM_012415), RAD50 (NM_005732), MRE11A (NM_005590) and NBS1 (NM_002485). Thus, for example, breast or ovarian cancers that are BRCA1+ and/or BRCA2+ could be much more susceptible to treatment with a PARP inhibitor compound, than cancers without a defective homologous recombination (HR) dependent DNA double-stranded break (DSB) repair pathway; potentially allowing effective monotherapy treatment, and/or treatment at lower doses with concomitant fewer or lesser side effects.

4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one (Compound 1) is a weakly acidic compound with a pKa of about 12.5 (phthalazinone moiety). It is essentially neutral across the physiological pH range. The aqueous equilibrium solubility of Compound 1 was measured to be around 0.10 mg/mL across a range of aqueous buffers (pH 1-9); this solubility is increased to 0.12-0.20 mg/mL in real and simulated gastrointestinal media with the highest solubility of 0.20 mg/mL in the fed state simulated intestinal fluid (see Example 1.1).

Compound 1 was determined to be moderately permeable, compared to the high permeability marker propranolol, when investigated using a Caco-2 cell line. The Caco-2 Papp value was 3.67×10^{-6} cm/sec, which equates to a human Peff value of 1.4×10^{-4} cm/sec. Compound 1 is at the limits of poorly soluble in terms of drug formulation being a tentative class 4 (at doses above 25mg) within the Biopharmaceutical Classification System (BCS) based on these solubility and permeability values (see Example 1).

- 3 -

Predictions of the bioavailability of Compound 1, made based on solubility and permeability measurements, suggested that an immediate release (IR) tablet would be suitable for Compound 1. Indeed, compounds with similar solubility, permeability and dose range have been successfully formulated as IR tablets (E.g. see Kasim et al. "Molecular properties of WHO essential drugs and provision of biopharmaceutics classification." Molecular Pharmaceutics. 1(1):85-96, 2004). When tested in dogs however, the exposure following administration of a conventional IR tablet was much lower than expected (see Example 6; Figure 13).

The oral bioavailability of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one to a patient is dependant to a certain extent upon the dissolution rate and solubility of the drug in the GI tract. The bioavailability of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one for a series of formulations can be assessed by determining the area under the curve (AUC) of a graph of plasma 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one concentration v. time elapsed since administration of the 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one.

The inventors were able to address the poor bioavailability of an IR tablet of Compound 1 by making a lipidic formulation (Gelucire™ 44-14), and this formulation has been used in Phase I and II clinical trials. However, at high drug loading (>10%), reduced exposure was seen with the lipidic formulation (see Example 6 and Figure 30). A potential issue with the gelucire lipidic formulation was thus only realised during dose escalation studies aimed at determining the maximum tolerated dose and, thus predicting the potential therapeutic dose. It was realized that if the therapeutic dose was 400mg, a 10% drug loaded Gelucire™ 44-14 formulation would have to be administered as 16 size 0 capsules. Not only does this present with patient compliance issues, it would also have commercial implications, e.g. increase in manufacturing, packaging, and transportation costs, etc.

In the event that 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one is required in daily dosages greater than 50mg or 100mg, (indeed dosages as high as 400mg twice daily are being tested in clinical trials), it would be desirable to find a formulation of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one with increased bioavailability and one that would allow a sufficient drug loading to be achieved so that it could be administered by means of a manageable number of units (e.g. fewer than 4 per day).

Such increased bioavailability could be useful in enabling a reduction in the daily dose of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one required to achieve comparable biological exposure seen with a conventional formulation, e.g. a conventional IR tablet of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one.

There is a desire, therefore, to find a formulation of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one with improved bioavailability and drug loading relative to a conventional IR tablet formulation, ideally a formulation with a target bioavailability of around 90% (relative to an intravenous solution), and a formulation that permits sufficient drug loading to reduce the number of units that need to be taken at any one time, for example fewer than 4 and ideally to one or two units.

The present invention aims to provide a formulation of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one that minimises the size and/or number of tablets or capsules required for the therapeutically effective dose, ideally to fewer than 4 units, preferably only one or two units.

In terms of the aim of increasing the therapeutic potential of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one, the inventors sought to increase the therapeutic potential by achieving an increase in the bioavailability of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one in a formulation that permitted sufficient high drug loading (e.g. greater than 10%). In distinct embodiments the drug loading will be at least 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55% or 60%. It will be appreciated that the greater the drug loading the greater the likelihood of instability, so although it may be feasible to generate a formulation with a 60% drug loading it may be preferable to adopt a lower drug loading so as to maintain stability.

Of the various formulation approaches available, the inventors discovered that solid dispersion formulations with particular types of polymer were a means of addressing one or more of the aims stated above. Furthermore, it was surprisingly found that the solid dispersion formulations of the invention increased the bioavailability of Compound 1 compared to the lipidic gelucire formulation.

- 5 -

The inventors have now surprisingly found that the therapeutic potential of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one can be increased by formulating 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one in a solid dispersion with a matrix polymer that exhibits low
5 hygroscopicity and high softening temperature. The matrix polymer copovidone was found to be particularly suitable as it could be used in hot melt extrusion without the need of a plasticiser and it provides a product with acceptable stability, even at 30% drug loading in the final product (e.g. tablet).

It would be further desirable to identify a suitable matrix polymer that could be
10 formulated into a solid dispersion with the drug using any of the available solid dispersion techniques without the need for additional surfactants/plasticisers as it would be appreciated that the presence of certain extraneous excipients could compromise the stability Compound 1 (e.g. the ability to remain in amorphous form).

Thus, in one embodiment the solid dispersion formulation of the invention does not
15 comprise a surfactant/plasticiser.

According to a first aspect of the invention there is provided a pharmaceutical formulation comprising an active agent in solid dispersion with a matrix polymer, wherein the active agent is 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one or a salt or solvate thereof, and the matrix polymer exhibits low
20 hygroscopicity and high softening temperature.

In one embodiment the active agent is present in the formulation in stable amorphous form. Where the active agent is present in the formulation in stable amorphous form, the formulation may stabilise the active agent in the formulation in the amorphous form and may reduce conversion or reversion to other forms.

25 In certain embodiments it will be desirable for the salt or solvate of Compound 1 to be a pharmaceutically acceptable salt or solvate.

As used herein, by 'polymer' we mean a macromolecule composed of repeating structural units connected by covalent chemical bonds. The term encompasses linear and branched polymers, cyclic polymers such as cyclic oligosaccharides (including cyclodextrins),
30 homopolymers and copolymers, whether natural, synthetic or semi-synthetic in origin.

As used herein, the term 'matrix polymer' means a material that exhibits low hygroscopicity and high softening temperature comprising a polymer or a blend of two or more polymers.

As used herein, by "low hygroscopicity" we mean having an equilibrium water content < 10% at 50% relative humidity, as determined by Dynamic Vapour Sorption (DVS), disclosed in Bergren, M.S. Int. J. Pharm 103:103-114 (1994).

As used herein, by "high softening temperature" we mean that the material, in "as received" form (that is to say, without having been exposed to high humidity) exhibits a glass transition temperature (T_g) or melting point (T_m) > 100°C, as determined by Differential Scanning Calorimetry (DSC). The person of ordinary skill in the art will appreciate that T_g is a measurement appropriate for polymers that are in an amorphous state or form and T_m is a measurement that is appropriate for polymers that are in a crystalline state or form.

10 Suitable matrix polymers for use in the invention include: copovidone, hypromellose phthalate (hydroxypropylmethylcellulose phthalate, HPMCP), hypromellose acetate succinate (hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, HPMCAS), -2-hydroxypropyl -β-cyclodextrin (HPBCD), hypromellose (hydroxypropylmethylcellulose, HPMC), polymethacrylates (poly(methacrylic acid, methyl methacrylate 1:1; poly(methacrylic acid, ethyl acrylate) 1:1), hydroxypropyl cellulose (HPC), and cellulose acetate phthalate (CAP).

Copovidone is a synthetic, linear, random copolymer of N-vinyl-2-pyrrolidone (VP) and vinyl acetate (VA) with the chemical formula (C₆H₉NO)_m (C₄H₆O₂)_n where the VA content is nominally 40% (but may vary, for example between 35-41%). The addition of vinyl acetate to the vinylpyrrolidone polymer chain reduces hygroscopicity and glass transition temperature (T_g) of the polymer relative to Povidone (polyvinyl pyrrolidone, PVP homopolymer).

The K-value for copovidone is between 25 and 31, and since the K-value is calculated from the kinematic viscosity of a 1% aqueous solution, it is related to the average molecular weight of the polymer. The average molecular weight (M_w) ranges from ~24,000 to 30,000.

25 According to one aspect of the invention there is provided a pharmaceutical formulation comprising 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one in a solid dispersion with copovidone. In one embodiment the pharmaceutical formulation is one suitable for mucosal administration to a patient. A particular mucosal administration route is oral, e.g. a tablet or capsule, and the like.

30 The invention also provides a daily pharmaceutical dose of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one wherein the dose comprises a therapeutically effective amount of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one in a solid dispersion with a

- 7 -

matrix polymer that exhibits low hygroscopicity and high softening temperature. In one embodiment the matrix polymer is copovidone. In a further embodiment the pharmaceutical formulation is mucosally administrable to a patient.

In a particular embodiment, the therapeutically effective amount of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one is in the range 10 to 1000mg, in a further embodiment the dose comprises 25 to 400mg of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical formulation comprising 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one in a solid dispersion with copovidone, and comprising one or more additional compounds useful in the treatment of cancer. In one embodiment the pharmaceutical formulation is for mucosal administration to a patient.

According to a further aspect of the invention there is provided an oral pharmaceutical composition comprising a solid amorphous dispersion comprising an active agent and at least one matrix polymer, wherein the matrix polymer exhibits low hygroscopicity and high softening temperature and wherein the active agent is 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Further aspects of the invention relate to the use of a matrix polymer that exhibits low hygroscopicity and high softening temperature, such as copovidone, in solid dispersion with 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, in the manufacture of a medicament, particularly for treating cancer; and, a method of treating cancer comprising administration to a patient in need thereof of a therapeutically effective amount of a formulation comprising 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, in solid dispersion with a matrix polymer that exhibits low hygroscopicity and high softening temperature, such as copovidone. In such aspects, the medicament may comprise from 10 to 1500mg of Compound 1, such as from 10 to 1000mg and from 25 – 400mg.

Further aspects of the invention relate to: a method for increasing the bioavailability of the drug 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one in a patient in need of said drug, comprising administering to said patient a formulation comprising 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-

benzyl]-2H-phthalazin-1-one in a solid dispersion with a matrix polymer that exhibits low hygroscopicity and high softening temperature; and, a daily pharmaceutical dose of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one for treating cancer in the patient, wherein the dose comprises 10 to 1000mg of 4-[3-(4-

5 cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one in a solid dispersion with a matrix polymer that exhibits low hygroscopicity and high softening temperature. In a particular embodiment of these aspects the matrix polymer is copovidone.

According to a further aspect of the invention there is provided a method of producing a solid amorphous dispersion of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-

10 fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one comprising:

- (i) mixing a suitable amount of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof with a desired amount of at least one matrix polymer, wherein the matrix polymer exhibits low hygroscopicity and high softening
15 temperature;
- (ii) increasing the temperature of the mixture to produce a melt; and
- (iii) extruding the melt to produce a solid product.

In step (iii) the melt may be extruded as a solid rod which may then be further processed, for example by milling, to produce a powder suitable for use in a pharmaceutical
20 formulation. Alternatively, the melt may be extruded into one or more moulds. Such moulds may, for example provide for shaped products such as elliptical or tablet shapes.

In step (ii) the melt could be produced by applying thermal heat and/or mechanical stress.

According to the various aspects of the invention a particular ratio of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one: matrix
25 polymer by weight is from 1:0.25 to 1:10. More preferably the lower limit of the range is 1:≥4, 1:5 or 1:7. Preferably, the upper limit of this range is 1:≤2, 1:1, 1:0.5 or 1:0.3. Suitable ratios are 1:2, 1:3 and 1:4. In one embodiment, the range is 1:≥2 to 1:10. In another embodiment, the solid dispersion includes a surface-active agent and/or a plasticiser. Further
30 discussion of surface-active agents and plasticisers appears below.

As used herein, the phrase "therapeutically effective amount" means the drug dosage that provides the specific pharmacological response for which the drug is administered in a significant number of subjects in need of such treatment. It is emphasized that a

therapeutically effective amount of a drug that is administered to a particular subject in a particular instance will not always be effective in treating the conditions/diseases described herein, even though such dosage is deemed to be a therapeutically effective amount by those of skill in the art. By way of example, the therapeutically effective amount of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one could be 25mg, 50mg, 100mg, 150mg, 200mg, 250mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg or 750mg once or twice a day.

The solid dispersion formulations of the invention exhibit increased bioavailability and drug loading potential and are thus likely to require fewer dose units compared to conventional/immediate release 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one formulations.

One aspect of the invention provides a daily pharmaceutical dose of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one for treating cancer in a patient, wherein the dose comprises 10 to 1500mg of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one in a solid dispersion with a matrix polymer that exhibits low hygroscopicity and high softening temperature, such as copovidone. In one embodiment the pharmaceutical dose is administrable to a patient mucosally. In another embodiment the dose comprises 25 to 600mg of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one.

In various embodiments, the dose comprises 1500, 1250, 1000, 800, 700, 600, 500, 450, 400, 300, 250, 225, 200, 175, 150, 125, 100, 75, 50, 25, 15 or 10mg of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one. In particular embodiments, the dose comprises 25, 50, 100, 200 or 400mg of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one.

Additional excipients may be included in the formulation or dose. For example, the formulation or dose may comprise one or more fillers, binders, disintegrants and/or lubricants.

Suitable fillers include, for example, lactose, sugar, starches, modified starches, mannitol, sorbitol, inorganic salts, cellulose derivatives (e.g. microcrystalline cellulose, cellulose), calcium sulphate, xylitol and lactitol.

Suitable binders include, for example, lactose, starches, modified starches, sugars, gum acacia, gum tragacanth, guar gum, pectin, wax binders, microcrystalline cellulose, methylcellulose, carboxymethylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxyethyl

cellulose, hydroxypropyl cellulose, copolyvidone, gelatine, polyvinylpyrrolidone (PVP) and sodium alginate.

Suitable disintegrants include, for example, crosscarmellose sodium, crospovidone, polyvinylpyrrolidone, sodium starch glycolate, corn starch, microcrystalline cellulose, 5 hydroxypropyl methylcellulose and hydroxypropyl cellulose.

Suitable lubricants include, for example, magnesium stearate, magnesium lauryl stearate, sodium stearyl fumarate, stearic acid, calcium stearate, zinc stearate, potassium benzoate, sodium benzoate, myristic acid, palmitic acid, mineral oil, hydrogenated castor oil, medium-chain triglycerides, poloxamer, polyethylene glycol and talc.

10 Additional conventional excipients, which may be added, include preservatives, stabilisers, anti-oxidants, silica flow conditioners, antiadherents or glidants.

Other suitable fillers, binders, disintegrants, lubricants and additional excipients which may be used are described in the Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition (2006); The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd Edition 1986; Pharmaceutical Dosage 15 Forms 1998; Modern Pharmaceutics, 3rd Edition 1995; Remington's Pharmaceutical Sciences 20th Edition 2000.

In certain embodiments, the 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one will be present in an amount of 10 to 70%, and preferably from 15 to 50% (more preferably 20 to 30% or 25 to 35%) by weight of the solid dispersion.

20 In certain embodiments, one or more fillers will be present in an amount of 1 to 70% by weight of the formulation or dose.

In certain embodiments, one or more binders will be present in an amount of 2 to 40% by weight of the formulation or dose.

In certain embodiments, one or more disintegrants will be present in an amount of 1 to 25 20%, and especially 4 to 10% by weight of the formulation or dose.

It will be appreciated that a particular excipient may act as both a binder and a filler, or as a binder, a filler and a disintegrant. Typically the combined amount of filler, binder and disintegrant comprises, for example, 1 to 90% by weight of the formulation or dose.

In certain embodiments, one or more lubricants will be present in an amount of 0.5 to 30 3%, and especially 1 to 2% by weight of the formulation or dose.

In certain embodiments, one or more surface-active agents will be present in the solid dispersion in an amount of 0.1 to 50%, preferably $\leq 5\%$ (eg, 1 to 2%) by weight of the solid dispersion. The presence of a surface-active agent provides a further enhancement of the

increase in therapeutic potential achieved with the present invention. Examples of suitable surface-active agents include: anionic surfactants such as sodium dodecyl sulphate (sodium lauryl sulphate); docusate sodium; cationic surfactants such as cetrimide, benzethonium chloride, cetylpyridinium chloride and lauric acid; nonionic surfactants such as

5 polyoxyethylene alkyl ethers, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, e.g. polysorbates 20, 40, 60 and 80; polyoxyethylene castor oil derivatives, e.g. Cremophor RH40TM; polyoxyethylene stearates and poloxamers.

In certain embodiments, one or more plasticisers will be present in the solid dispersion in an amount of 0.1% to 50%, preferably $\leq 5\%$ (e.g. 1 to 2%) by weight of the solid

10 dispersion. The presence of a plasticiser may enhance processability of the solid dispersion, for example when a melt extrusion process is used. Examples of suitable plasticisers include: acetyltributyl citrate, acetyltriethyl citrate, benzyl benzoate, chlorbutanol, dextrin, dibutyl phthalate, diethyl phthalate, dimethyl phthalate, glycerine, glycerine monostearate, mannitol, mineral oil, lanolin alcohols, palmitic acid, polyethylene glycol, polyvinyl acetate phthalate,

15 propylene glycol, 2-pyrrolidone, sorbitol, stearic acid, triacetin, tributyl citrate, triethanolamine and triethyl citrate.

The term "solid dispersion" as used herein means systems in which an active agent is dispersed in an excipient carrier. With respect to the state of the drug in the systems, solid dispersions in this sense can include compositions in which the drug is dispersed as discrete

20 domains of crystalline or amorphous drug, or as individual molecules within an excipient carrier. With respect to the complete drug-excipient composite, solid dispersions can be relatively large solid masses such as pellets, tablets, films or strands; or they can exist as free flowing powders consisting of micro- or nano-sized primary particles or aggregates thereof. The bulk state of the solid dispersion composition depends largely upon the mode of

25 processing (Miller, D. A., McGinty, J. W., Williams III, R. O. Solid Dispersion Technologies. Microencapsulation of Oil-in-Water Emulsions 172 (2008) pp 451-491).

In the present invention the definition of a solid dispersion does not encompass physical mixtures from dry or wet mixing or dry blending operations.

Methods for preparing solid dispersions are known in the art and typically comprise

30 the steps of dissolving the drug and the polymer in a common solvent and evaporating the solvent. The solvent can be routinely selected according to the polymer used. Examples of solvents are: acetone, acetone/dichloromethane, methanol/dichloromethane, acetone/water, acetone/methanol, acetone/ethanol, dichloromethane/ethanol or ethanol/water. Methods for

evaporating solvent include rotary evaporation, spray drying, lyophilisation and thin film evaporation. Alternatively solvent removal may be accomplished by cryogenic freezing followed by lyophilisation. Other techniques may be used such as melt extrusion, solvent controlled precipitation, pH controlled precipitation, supercritical fluid technology and

5 cryogenic co milling.

This invention further discloses a method of making the 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one: copovidone solid dispersion. Such a method comprises (i) dissolving a suitable amount of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one

10 and matrix polymer in a common solvent; and (ii) removing the solvent. Pharmaceutical compositions comprising the dispersion can be made, for example by adding such things as stabilizers and/or additional excipients as required. In a particular embodiment, the solvent is removed by spray drying.

According to another aspect of the invention the 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one: copovidone solid dispersion is

15 made by melt extrusion. Such a method comprises adding the 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and copovidone polymer, and any additional optional excipients, including plasticisers, to a melt extrusion apparatus which then heats and mixes

20 and finally extrudes the solid dispersion product. The extruder heats the mixture to a temperature high enough to melt the mixture but low enough so as to not degrade the constituents.

According to another aspect of the invention there is provided a method of producing a solid amorphous dispersion of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one comprising simultaneously exposing 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one or a

25 pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and at least one matrix polymer, wherein the matrix polymer exhibits low hygroscopicity and high softening temperature, to hot melt extrusion.

30 According to another aspect of the invention there is provided a method of making a solid dispersion product of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one, comprising:

(a) providing a powdered or granulated premix comprising:

- 13 -

(i) 5-60% by weight of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one; and,

(ii) 40-95% copovidone;

(b) melting the premix, without addition of solvent, in a kneader or an extruder extruder to
5 obtain a homogeneous melt, and

(c) shaping and solidifying the melt to obtain a solid dispersion product.

In one embodiment, the solid dispersion product is formed into a suitable dosage form ready for oral administration.

In another embodiment, the solid dispersion product is ground up, mixed with one or
10 more additional excipients or ingredients, and tableted or encapsulated into a suitable dosage form.

When referring to a solid dispersion we do not exclude the possibility that a proportion of the 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one may be dissolved within the matrix polymer, the exact proportion, if any, will depend
15 upon the particular polymer selected.

In the formulations of the invention, at least some of the 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one may be present in amorphous form in the solid dispersion with the matrix polymer. The provision of the 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-
20 one in amorphous form is additionally advantageous, since it further increases the solubility and dissolution rate of the 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one, thereby enhancing the increase in therapeutic potential achieved with the present invention. Whether or not drug is present in amorphous form can be determined by conventional thermal analysis or X-ray diffraction. In one embodiment, at
25 least 25% of the 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one in the formulation is present in amorphous form, as measured using XRPD. More preferably, this amount is at least 30%, 40%, 50%, 75%, 90%, 95%, as measured using XRPD. The most preferred embodiment is where 100% of the 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one in the formulation is in
30 amorphous form. In reality, current XRPD tools and techniques may only be able to detect >5% crystalline form, and thus the inability to detect crystalline form may mean that the sample is between 95% and 100% amorphous.

XRPD may be augmented by emerging nanometer-scale characterisation techniques: Pair-wise Distribution Function (transformation of the X-ray diffraction pattern to a normalised scattering function) may facilitate the detection of nanocrystallinity; Solid State NMR proton spin diffusion studies may be used to detect phase separation, as may Atomic
5 Force Microscopy and Nanothermal analysis. Such techniques are comparative rather than absolute but are useful tools in the development and optimisation of pharmaceutical solid dispersion formulations.

In a further embodiment, the drug is in stable amorphous form, by which is meant that the stability (ability to remain in amorphous form and resist converting to crystalline form) of
10 the amorphous state of Compound 1 is extended in the solid dispersion formulation of the invention relative to the stability of the amorphous state of Compound 1 on its own.

In a preferred embodiment, the formulations and doses are mucosally administrable, i.e. administrable to mucosal membranes for absorption across the membranes. To this end, suitable routes of administration include administration by inhalation, as well as oral,
15 intranasal and rectal administration. Oral administration is particularly preferred. A tablet, capsule or other form of the formulation would be chosen by the skilled addressee according to the route of administration. Other routes of administration, e.g. parenteral are however not excluded.

The 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one is useful to provide a poly-ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitory effect.
20 This effect is useful for treating cancer, for example breast or ovarian cancer, and particularly cancers that possess a defective homologous recombination (HR) dependent DNA double-stranded break (DSB) repair pathway, such as BRCA1+ and/or BRCA2+ve cancers.

Another aspect of the invention is directed to a 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one composition, comprising 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one in
25 solid dispersion with copovidone, and comprising one or more additional compounds useful in the treatment of cancer.

Particularly, useful "additional" anti-cancer compounds include DNA damage
30 promoting agents. A DNA damage promoting agent is a compound (such as a small organic molecule, peptide or nucleic acid) which increases the amount of DNA damage in a cell, either directly or indirectly, for example through inhibition of DNA repair. The DNA damage promoting agent is often a small organic molecule compound.

- 15 -

Suitable DNA damage promoting agents include agents which damage DNA in a cell (i.e. DNA damaging agents), for example alkylating agents such as methyl methanesulfonate (MMS), temozolomide, dacarbazine (DTIC), cisplatin, oxaliplatin, carboplatin, cisplatin-doxorubicin-cyclophosphamide, carboplatin-paclitaxel, cyclophosphamide, nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulphan, etoposide, teniposide, amsacrine, irinotecan, topotecan and rubitecan and nitrosoureas, topoisomerase-1 inhibitors like Topotecan, Irinotecan, Rubitecan, Exatecan, Lurtotecan, Gimetecan, Diflomotecan (homocamptothecins); as well as 7-substituted non-silatecans; the 7-silyl camptothecins, BNP 1350; and non-camptothecin topoisomerase-I inhibitors such as indolocarbazoles, topoisomerase-II inhibitors like Doxorubicin, Danorubicin, and other rubicins, the acridines (Amsacrine, m-AMSA), Mitoxantrone, Etoposide, Teniposide and AQ4, dual topoisomerase-I and II inhibitors like the benzophenazines, XR 11576/MLN 576 and benzopyridoindoles, and antimetabolites such as gemcitabine, antifolates such as fluoropyrimidines like 5 fluorouracil and tegafur, raltitrexed, methotrexate, cytosine arabinoside, and hydroxyurea, and arsenic trioxide.

The patient can be a human, e.g. an adult or a child, but the treatment of other mammals is also contemplated.

Aspects of the present invention will now be illustrated with reference to the accompanying figures described below and experimental exemplification, by way of example and not limitation. Further aspects and embodiments will be apparent to those of ordinary skill in the art.

Figure 1 shows permeability of Compound 1 across Caco-2 monolayers (n=3, $\pm$ s.d.)

Figure 2 shows in vitro dissolution of various Compound 1 formulations.

Figure 3 shows a thermogram of a solid dispersion exhibiting a melt transition due to the presence of crystalline Compound 1

Figure 4 shows an image of a tablet which exhibits a single crystal of Compound 1 in the hot-stage microscopy method

Figure 5 shows PDF spectra for solid dispersions of Compound 1 and copovidone at various drug loadings

Figure 6 shows a comparison of PDF spectra for solid dispersions of Compound 1 and copovidone with simulated spectra for physical mixtures at various drug loadings

Figure 7 shows TM-AFM topographic (height), tip-deflection (error) and phase (mechanical property) images from $50\text{ }\mu\text{m} \times 50\text{ }\mu\text{m}$ and $10\text{ }\mu\text{m} \times 10\text{ }\mu\text{m}$ scans for solid dispersions of Compound 1 and copovidone at 10% drug loading

Figure 8 shows TM-AFM topographic (height), tip-deflection (error) and phase (mechanical property) images from $50\text{ }\mu\text{m} \times 50\text{ }\mu\text{m}$ and $10\text{ }\mu\text{m} \times 10\text{ }\mu\text{m}$ scans for solid dispersions of Compound 1 and copovidone at 30% drug loading

Figure 9 shows TM-AFM topographic (height), tip-deflection (error) and phase (mechanical property) images from $50\text{ }\mu\text{m} \times 50\text{ }\mu\text{m}$ and $10\text{ }\mu\text{m} \times 10\text{ }\mu\text{m}$ scans for solid dispersions of Compound 1 and copovidone at 40% drug loading

Figure 10 shows an XRPD diffractogram for Compound 1 Form H

Figure 11 shows a representative DSC trace for Compound 1 Form H

Figure 12 shows an XRPD diffractogram for Opadry

10 Figure 13 shows an infrared spectrum of Compound 1

Figure 14 shows infrared spectra of Aqoat MG, HP55S, Pharmacoat, Povidone and Copovidone

Figure 15 shows a synchronous spectrum of Aqoat MG annotated with correlation squares

15 Figure 16 shows an asynchronous spectrum of Aqoat MG

Figure 17 shows a synchronous spectrum of HP55S

Figure 18 shows an asynchronous spectrum of HP55S

Figure 19 shows a synchronous spectrum of HP55S (high sensitivity)

Figure 20 shows a synchronous spectrum of Pharmacoat

20 Figure 21 shows an asynchronous spectrum of Pharmacoat

Figure 22 shows an asynchronous spectrum of Pharmacoat (high sensitivity)

Figure 23 shows a synchronous spectrum of Povidone

Figure 24 shows a synchronous spectrum of Povidone (high sensitivity)

Figure 25 shows an asynchronous spectrum of Povidone

25 Figure 26 shows a synchronous spectrum of Copovidone

Figure 27 shows a synchronous spectrum of Copovidone (high sensitivity)

Figure 28 shows an asynchronous spectrum of Copovidone

Figure 29 shows an asynchronous spectrum of Copovidone (high sensitivity)

30 Figure 30 shows a plot of plasma concentration vs time for the various Compound 1 formulations.

Example 1. Characteristics of Compound 1

1.1 Solubility

The solubility of crystalline Form A of Compound 1 was measured in water and a range of pH buffered solutions representing the physiological pH range. The physical form of any undissolved (or precipitated) Compound 1 was not assessed by XRPD after solubility determination. Solubility data are summarised in Table 1. The Form A crystalline form of Compound 1 is disclosed in WO2008/047082.

Table 1. Solubility of crystalline Compound 1 (Form A) in a range of buffers representing the physiological pH range (mg.mL⁻¹)

Media	1 hr	pH	24 hr	pH
Water	0.124	5.6	0.109	6.0
0.1 M HCl	0.128	1.2	0.114	1.2
pH 3 Citrate Buffer	0.124	2.9	0.112	2.9
pH 6.8 Phosphate Buffer	0.111	6.9	0.096	6.9
pH 9 Buffer	0.116	8.9	0.102	8.8
0.1M NaOH	0.650	12.5	0.599	12.4

The solubility of Compound 1 was also measured in real and simulated gastrointestinal media (Table 2). Solubility in HIF and FeSSIF was notably higher than buffer solubilities reported in Table 1.

Table 2. Solubility of crystalline Compound 1 (Form A) real and simulated gastrointestinal media

Media	Equilibrium solubility (mg.mL ⁻¹), 24 hr
Simulated Gastric Fluid (SGF) ¹	0.12
Human Gastric Fluid (HGF) ²	0.15
Fed State Simulated Intestinal Fluid (FeSSIF) ³	0.2
Fasted State Simulated Intestinal Fluid (FaSSIF) ³	0.13
Human Intestinal Fluid (HIF) ²	0.17

¹ SGF contains 3.2g pepsin, 2.0g sodium chloride, and 7.0mL hydrochloric acid per litre.
² Pooled from healthy volunteers; supplied by Uppsala Universitet, Box 256, 751 05 Uppsala, Sweden

³ Marques, M. Dissolution media simulating fasted and fed states. Dissolution Technologies (May 2004) pp 16.

1.2 Permeability

Compound 1 was determined to be moderately permeable when compared to the high permeability marker propranolol, investigated using a validated Caco-2 cell line, results are summarised in Table 3 and Figure 1. Compound 1 was shown to have propensity for efflux by P-gp at low concentrations (10 µM), which was inhibited by the selective P-gp inhibitor Elacridar (GF120918; GG918; N-(4-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-isoquinolyl)ethyl]phenyl)-9,10-dihydro-5-methoxy-9-oxo-4-acridine carboxamide, hydrochloride salt.

Table 3. Permeability of Compound 1 across Caco-2 monolayers (n=3, ±S.D.), compared to the high permeability marker propranolol and the efflux marker digoxin

Concentration (µM)	P _{app} (cm.sec ⁻¹)		Efflux Ratio
	A-to-B	B-to-A	
10	3.67±0.34	23.70±2.84	6.5
10 with Elacridar	10.34±1.38	14.29±0.93	1.4
260	7.75±0.88	17.75±1.19	2.3
700	8.4±0.41	15.06±1.42	1.8
Propranolol	19.97±2.57	21.48±0.33	1.1
Digoxin	1.34±0.03	12.22±1.37	9.1

Key: A = apical; B = basolateral

See Figure 1.

Example 2. Polymer characteristics**Table 4. Characteristics of polymers used in pharmaceutical solid dispersion formulations**

Polymer	Grade	Supplier	Hygro-scopicity (%w/w) ^a	Softening Point ^b	
				Tg (°C)	Tm (°C)
Copovidone	Kollidon VA64	BASF SE	5	106	N/A
Povidone	Kollidon 17PF		16	136	N/A
	Kollidon 25			155	N/A
	Kollidon 30			168	N/A
Hypromellose phthalate (HPMCP)	HP55S	Shin-Etsu Chemical Co., Ltd	4	145	N/A
	HP55			145	N/A
Hypromellose acetate succinate (HPMCAS)	Aqoat LF		4	120	N/A
	Aqoat LG			120	N/A
	Aqoat MG			130	N/A
2-hydroxypropyl- β - cyclodextrin (HPBCD)	Kleptose HP	Roquette Freres	7	278	N/A
Hypromellose (HPMC)	Pharmacoat 606	Shin-Etsu Chemical Co., Ltd	4	175	N/A
Poly(methacrylic acid, ethyl acrylate) 1:1	Eudragit L100-55	Evonik Degussa GmbH	4	115	N/A
Poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:1	Eudragit L100		6	160 [#]	N/A
Poly(butylmethacrylate, (2-dimethylaminoethyl) methacrylate, methyl methacrylate) 1:2:1 acid, ethyl acrylate) 1:1	Eudragit E100		1	48	N/A
Poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:2	Eudragit S100		11	160 [#]	N/A

Polymer	Grade	Supplier	Hygro- scopicity (%w/w) ^a	Softening Point ^b	
				Tg (°C)	Tm (°C)
Polyethylene glycol (PEG)	PEG 6000	Fluka AG	2	N/A	55- 63
Poloxamer	Pluronic (Lutrol) F68	BASF SE	2	N/A	52- 57
	Pluronic (Lutrol) F127			N/A	52- 57
Hydroxypropyl cellulose (HPC)	Klucel EF	Hercules, Inc.	5	130	N/A
Cellulose acetate phthalate (CAP)	Aquacoat CPD	FMC Biopolymer	6	176	N/A

Key: N/A= Not Applicable

^a Equilibrium water content at 50% Relative Humidity (literature values)

^b Softening temperature expressed as glass transition temperature (Tg) or melting point (Tm) – suppliers data

5 # Accurate determination not possible due to chemical degradation

Example 3. Screening study – polymeric dispersions

3.1 Protocol

Table 5. Protocol for the screening study of Compound 1 solid dispersions

Polymer	Solvent System	Drug Loading (%w/w)	Additive (%w/w)
PEG 6000			
Poloxamer F68	DCM / MeOH (1:1) ^a	25	None ^b
Poloxamer F127			
PVP K25	Acetone/MeOH (1:4) ^b	50	SLS (5)
PVP K30			
HPMC 606		33	Tween 80 (5)
HPMC Phthalate			
Eudragit L100-55			Docusate Na
Eudragit E100			
Kleptose			
HPC			
Copovidone			
Polyacrylic acid			
Kleptose / PVP K25 ^c			
Kleptose / HPMC606 ^d			

^a Poloxamer F127, PVP K30, Hydroxypropyl cellulose, Copovidone and Polyacrylic acid

5 were not assessed in DCM / MeOH

^b Only PVP K25, HPMC Phthalate and Kleptose were assessed without additive at 33% loading

^c Kleptose / PVP K25 blend assessed using Acetone / MeOH solvent system only in ratios 5:70 and 10:65 at 25% drug loading and in ratios 5:45 and 10:40 at 50% drug loading, without
10 additive

^d Kleptose / HPMC606 blend assessed as described above for Kleptose / PVP K25 blend

3.2 Methodology

A series of 4%w/w solutions, comprising binary mixtures of Compound 1 and each of
15 the polymers in the proportions specified in the protocol, were prepared by weighing into

1.8mL vials and dissolving in the specified solvent system. Further solutions comprising ternary mixtures of Compound 1, polymer and surfactant were prepared in a similar manner. Solvent was removed by evaporation at 40°C under nitrogen (10mL/min flow, 0.7 bar pressure) for 15 minutes followed by drying overnight under full vacuum to produce a solid dispersion.

The resulting samples were assessed using XRPD (Bruker GADDS diffractometer; data collection at room temperature using CuK α radiation in the 2 θ region between 1.5 and 41.5°), immediately after preparation and after storage for up to 1 month at 30°C and 60% RH.

10 3.3 Results

Table 6. Results for the screening study of Compound 1 solid dispersions

Polymer	Solvent System	Drug (%w/ w)	Additive	XRPD (crystalline Compound 1)		
				After Prep.	30°C/60%RH	
					1 week	1 month
PEG6000	DCM/MeOH	25	None	N/D	Present	N/T
PEG6000	DCM/MeOH	50	None	N/D	Present	N/T
PEG6000	Acetone/MeOH	25	None	N/D	Present	N/T
PEG6000	Acetone/MeOH	50	None	N/D	Present	N/T
PEG6000	Acetone/MeOH	33	SLS	N/D	N/T	Present
PEG6000	Acetone/MeOH	33	Tween 80	N/D	N/T	Present
PEG6000	Acetone/MeOH	33	Doc. Na	N/D	N/T	Present
Poloxamer F68	DCM/MeOH	25	None	N/D	Present	N/T
Poloxamer F68	DCM/MeOH	50	None	N/D	Present	N/T
Poloxamer F68	Acetone/MeOH	25	None	N/D	Present	N/T
Poloxamer F68	Acetone/MeOH	50	None	N/D	N/D	N/T
Poloxamer F68	Acetone/MeOH	33	SLS	N/D	N/T	Present

Polymer	Solvent System	Drug (%w/ w)	Additive	XRPD (crystalline Compound 1)		
				After Prep.	30°C/60%RH	
					1 week	1 month
Poloxamer F68	Acetone/MeOH	33	Tween 80	N/D	N/T	Present
Poloxamer F68	Acetone/MeOH	33	Doc. Na	N/D	N/T	Present
Poloxamer F127	Acetone/MeOH	25	None	N/D	Present	N/T
Poloxamer F127	Acetone/MeOH	50	None	N/D	Present	N/T
PVP K25	DCM/MeOH	25	None	N/D	N/D	N/T
PVP K25	DCM/MeOH	50	None	N/D	N/D	N/T
PVP K25	Acetone/MeOH	25	None	Not harvested		
PVP K25	Acetone/MeOH	33	None	N/D	N/D	N/T
PVP K25	Acetone/MeOH	50	None	Not harvested		
PVP K25	Acetone/MeOH	33	SLS	N/D	N/T	N/D
PVP K25	Acetone/MeOH	33	Tween 80	N/D	N/T	N/D
PVP K25	Acetone/MeOH	33	Doc. Na	N/D	N/T	N/D
PVP K30	Acetone/MeOH	25	None	N/D	N/D	N/T
PVP K30	Acetone/MeOH	50	None	N/D	N/D	N/T
HPMC-606	DCM/MeOH	25	None	N/D	N/D	N/T
HPMC-606	DCM/MeOH	50	None	N/D	N/D	N/T
HPMC-606	Acetone/MeOH	25	None	Not harvested		
HPMC-606	Acetone/MeOH	50	None	Not harvested		
HPMC-606	Acetone/MeOH	33	SLS	N/D	N/T	N/D
HPMC-606	Acetone/MeOH	33	Tween 80	N/D	N/T	N/D
HPMC-606	Acetone/MeOH	33	Doc. Na	N/D	N/T	N/D
HPMC Phthalate	DCM/MeOH	25	None	N/D	N/D	N/T
HPMC Phthalate	DCM/MeOH	50	None	N/D	N/D	N/T

Polymer	Solvent System	Drug (%w/ w)	Additive	XRPD (crystalline Compound 1)		
				After Prep.	30°C/60%RH	
					1 week	1 month
HPMC Phthalate	Acetone/MeOH	33	None	Not harvested		
HPMC Phthalate	Acetone/MeOH	33	None	Not harvested		
HPMC Phthalate	Acetone/MeOH	33	SLS	N/D	N/T	N/D
HPMC Phthalate	Acetone/MeOH	33	Tween 80	Not harvested		
HPMC Phthalate	Acetone/MeOH	33	Doc. Na	N/D	N/T	N/D
Eudragit L100-55	DCM/MeOH	25	None	N/D	Present	N/T
Eudragit L100-55	DCM/MeOH	50	None	N/D	Present	N/T
Eudragit L100-55	Acetone/MeOH	25	None	N/D	N/D	N/T
Eudragit L100-55	Acetone/MeOH	50	None	N/D	N/D	N/T
Eudragit L100-55	Acetone/MeOH	33	SLS	N/D	N/T	N/D
Eudragit L100-55	Acetone/MeOH	33	Tween 80	N/D	N/T	N/D
Eudragit L100-55	Acetone/MeOH	33	Doc. Na	N/D	N/T	N/D
Eudragit E100	DCM/MeOH	25	None	N/D	N/D	N/T
Eudragit E100	DCM/MeOH	50	None	N/D	N/D	N/T
Eudragit E100	Acetone/MeOH	25	None	N/D	N/D	N/T

- 25 -

Polymer	Solvent System	Drug (%w/ w)	Additive	XRPD (crystalline Compound 1)		
				After Prep.	30°C/60%RH	
					1 week	1 month
Eudragit E100	Acetone/MeOH	50	None	Present ¹	N/T	Present ¹
Eudragit E100	Acetone/MeOH	33	SLS	N/D	N/T	N/D
Eudragit E100	Acetone/MeOH	33	Tween 80	N/D	N/T	N/D
Eudragit E100	Acetone/MeOH	33	Doc. Na	N/D	N/T	N/D
Kleptose HP	DCM/MeOH	25	None	N/D	N/D	N/T
Kleptose HP	DCM/MeOH	50	None	N/D	N/D	N/T
Kleptose HP	Acetone/MeOH	25	None	N/D	N/D	N/T
Kleptose HP	Acetone/MeOH	33	None	N/D	N/T	N/D
Kleptose HP	Acetone/MeOH	50	None	N/D	N/D	N/T
Kleptose HP	Acetone/MeOH	33	None	N/D	N/T	N/D
Kleptose HP	Acetone/MeOH	33	None	N/D	N/T	N/D
Kleptose HP	Acetone/MeOH	33	None	N/D	N/T	N/D
HPC	Acetone/MeOH	25	None	N/D	N/D	N/T
HPC	Acetone/MeOH	50	None	N/D	N/D	N/T
Copovidone	Acetone/MeOH	25	None	N/D	N/D	N/T
Copovidone	Acetone/MeOH	50	None	Present	Present	N/T
Kleptose / PVP K25 (70:5)	Acetone/MeOH	25	None	N/D	N/T	N/D
Kleptose / PVP K25 (45:5)	Acetone/MeOH	50	None	N/D	N/T	N/D
Kleptose / PVP K25 (65:10)	Acetone/MeOH	25	None	N/D	N/T	N/D

Polymer	Solvent System	Drug (%w/ w)	Additive	XRPD (crystalline Compound 1)		
				After Prep.	30°C/60%RH	
					1 week	1 month
Kleptose / PVP K25 (40:10)	Acetone/MeOH	50	None	N/D	N/T	N/D
Kleptose / HPMC-606 (70:5)	Acetone/MeOH	25	None	N/D	N/D	N/T
Kleptose / HPMC-606 (45:5)	Acetone/MeOH	50	None	N/D	N/D	N/T
Kleptose / HPMC-606 (65:10)	Acetone/MeOH	25	None	N/D	N/D	N/T
Kleptose / HPMC-606 (40:10)	Acetone/MeOH	50	None	N/D	N/D	N/T

Key: N/D = not detected

N/T = not tested

¹ Test performed in a separate study from other Eudragit E100 entries

The results of the screening study demonstrate that preparation of amorphous solid
5 dispersions was possible for all of the polymers evaluated. However, solid dispersions
produced using the low-melting poloxamers and polyethylene glycol were highly unstable,
leading to the formation of crystalline drug within 1 month when stored at 30°C / 60%
relative humidity. No further evaluation of these polymers was performed. Solid dispersions
produced with Eudragit E100 at 25% drug loading appeared to be amorphous and stable;
10 however, crystallisation was immediately apparent at 50% drug loading. Literature reports
indicate that dispersions produced with Eudragit E may exhibit significant crystallinity (e.g.
see Qi et al. Int. J. Pharm. 354:158-167, 2008); and, in a comparative study, may be less
chemically stable than solid dispersions produced using Povidone K25 (Dargel, E., Mielck,
J.B. Acta Pharm. Technol. 35(4):197-209. 1989). No further evaluation of Eudragit E100 was
15 performed. Solid dispersions produced with Eudragit L100-55 using a DCM/MeOH solvent

system exhibited crystallisation after 1 week at 30°C / 60% relative humidity, but those produced using an acetone / MeOH solvent system were stable. We found that solid dispersions produced with copovidone at 50% drug loading exhibited some crystallisation after 1 week at 30°C / 60% relative humidity, but those produced at 25% drug loading were
5 stable.

Example 4. Compound 1 formulations

4.1 Immediate Release Tablet

4.1.1 Composition

Table 7. Composition of an immediate release tablet

10

Ingredient	mg / tablet	% of core weight	Function
Compound 1	100.00	25.00	Drug substance
Lactose	238.00	59.50	Filler
Microcrystalline cellulose	40.00	10.00	Filler
Croscarmellose Na	16.00	4.00	Disintegrant
Sodium Lauryl Sulphate	2.00	0.50	Surfactant
Magnesium stearate	4.00	1.00	Lubricant
Core tablet weight	400.00		

4.1.2 Method of Preparation

Standard immediate release tablets were manufactured using a direct compression process. Crystalline compound 1 and the lactose, microcrystalline cellulose, Croscarmellose
15 Na and Sodium Lauryl Sulphate were weighed into a glass vial to occupy approximately 75% of the volume of the vial and then mixed together in a tumble mixer for 30 minutes. The blended material was sieved through a 40 mesh (425µm) sieve, then tumble mixed for a further 15 minutes. The magnesium stearate was then added and the blend was shaken manually for about 20 seconds. The resultant mixture was then dispensed into 400mg portions
20 and compressed into tablet cores, using a hand press equipped with 10mm tooling and with a target compression force of 0.5 tonnes.

4.2 Microsuspension

4.2.1 Method of Preparation

25

Approximately 1g of crystalline Compound 1 was weighed into a 10mL volumetric flask and 0.5% HPMC (hydroxypropyl methyl cellulose or Hypromellose, USP substitution type 2910 having nominal apparent viscosity 4000cP, such as DOW Methocel E4M or

equivalent) solution was added to volume. The mixture was stirred overnight then quantitatively diluted to 100mL with 0.5% HPMC solution to give a 10mg/mL microsuspension. The mean volume diameter of the Compound 1 was determined to be 4.54 µm by laser diffraction using a Sympatec particle size analyser (Sympatec GmbH).

5 4.3 Gelucire capsule

4.3.1 Formulation

Table 8. Quantitative composition of Compound 1 50 mg capsules

10

Constituent	Amount per capsule (mg)	Amount (% w/w)	Function	Standard
Capsule contents				
Compound 1	50.0	10.0	Active	AstraZeneca
Lauroyl macrogolglyceride (Lauroyl polyoxylglyceride) ^a	450.0	90.0	Excipient, pharmaceutical aid	PhEur (NF ^c)
Capsule				
Hypromellose capsule shell ^b	Size 0	Each unit	Dosage form presentation	USP, Ph Eur
Titanium dioxide	1.84	Each unit	Opacifier	
Opacode black ink (S-1-7822/S-1-7823)	0.0332	Each unit		

^a Supplied as Gelucire 44/14 grade.

^b Supplied as Capsugel V Cap capsules

4.3.2 Method of Preparation

15

The lauroyl macrogolglyceride (lauroyl polyoxylglyceride) was melted at about 50 - 70°C then weighed into a stainless steel vessel. Crystalline Compound 1 was added and the contents mixed to achieve a homogeneous suspension. Mixing was continued while the mixture was dispensed into capsules to a fill weight of 500mg per capsule using a thermostatically-controlled automated capsule filling machine.

4.4 In vitro dissolution of Compound 1 preparations

4.4.1 Test Method

Dissolution was performed according to the general procedure of the United States Pharmacopeia Apparatus I (Basket). An amount of material containing approximately 100mg of Compound 1 was weighed accurately then transferred to a dissolution vessel containing 500mL of TRIS buffer (0.05M tris(hydroxymethyl)aminomethane solution adjusted to pH 7.2 with hydrochloric acid) maintained at 37°C and stirred at 100rpm. After 15, 30, 45 and 60 minures, 10mL samples were withdrawn and filtered through 0.2µm PVDF filters. Compound 1 concentration in the filtrate was determined by ultraviolet spectroscopy at a wavelength of 278nm.

4.4.2 Results

Table 9. In vitro dissolution of Compound 1 preparations

Sample	Dissolution (% Release)							
	15 min	30 min	45 min	60 min	75 min	90 min	105 min	120 min
Drug only	15	28	43	51	58	62	68	71
Tablet	72	81	85	87	89	90	91	92
Microsuspension	70	75	77	78	79	79	80	80
Gelucire capsule (10% drug loading)	37	92	97	99	99	100	100	100

See Figure 2.

4.5 Nanosuspension

4.5.1 Method of Preparation

Compound 1 was mixed with a few drops of vehicle (0.5% HPMC/0.1%Tween80) in a glass vial and “vortex” mixed for 1 minute, to wet and disperse the compound and to form a free flowing slurry. A further volume of vehicle was added to the slurry to produce a drug concentration of 50mg/ml and the resulting slurry was then “vortex” mixed for approximately 1 minute to mix. The slurry at 50mg/ml drug concentration was transferred to a zirconia milling pot. Zirconia milling beads (0.6-0.8mm diameter) were added to the pot until the level of beads and slurry was equal. The pot was then sealed with a Teflon ring and lid

- 30 -

(zirconia) and placed on a Fritsch P7 planetary mill. A second pot (as counter weight) was then placed on the mill. The pots were rotated on the mill at 800rpm for 4 x 30 minutes runs (with 10 minutes between each run). The pots were then allowed to cool for a further 15 minutes and a sample of the resulting bead milled suspension taken for analysis. The nanosuspension was then separated from the milling beads, and diluted to a concentration of 10mg/ml, ready for dosing. Nanosuspension particle size was measured using Fibre Optic Quasi Elastic Light Scattering (FOQUELS) from Brookhaven Instruments - laser wavelength of 635nm. A mean effective diameter of 692 +/- 8nm was measured. X-ray diffraction confirmed that the drug was essentially crystalline.

10 4.6 Solid Dispersion

4.6.1 Preparation by Solvent Evaporation Process

Solid dispersions having a 1:3 ratio by weight of Compound 1: polymer were prepared as follows:

15 0.75g of Compound 1, prepared according to Example 9 [compound 168] in WO 2004/080976, and 2.25g of polymer were weighed directly into a 250ml round bottom flask and dissolved in 75ml of methanol:dichloromethane (1:1). The solvent was removed on a rotary evaporator. The formulation was placed in a vacuum oven and dried under high vacuum at 40°C overnight.

20 The formulation was retrieved from the flask and dry milled if necessary using a pestle and mortar. The formulation was then stored in a vacuum desiccator until needed.

In order to produce formulations having ratios other than 1:3, weights and volumes in the process were adjusted pro-rata to those described above.

4.6.2 Preparation by Melt Extrusion Process

25 Compound 1 was blended with polymer and glidant in the proportions defined in the manufacturing formula. The blend was extruded in a twin-screw extruder. During extrusion, a vacuum was applied to the extruder barrel to degas the melt. The extrudate was calendered by passing through two contra-rotating calender rollers, and then cooled prior to milling.

4.6.3 Stability study

30 4.6.3.1 Protocol

Solid dispersions were prepared using the solvent evaporation process described previously (see 4.6.1), and amorphous Compound 1 was prepared according to Example 9 [compound 168] in WO 2004/080976. Samples were stored in closed HDPE bottles with polyethylene liners, with desiccant, for a period of 3 months under refrigeration (2-8°C), long-

term conditions (25°C / 60% relative humidity) and accelerated conditions (40°C / 75% relative humidity). In addition, samples were stored for a period of 1 month in an open petri dish at 40°C / 75% relative humidity. Samples were tested prior to set-down, after 1 month and, for the samples in closed containers under long-term and accelerated conditions only, after 3 months.

4.6.3.2 Methodology

Dissolution

Dissolution was carried out in accordance with the general procedure of the United States Pharmacopeia using Apparatus II (paddle method). An amount of the solid dispersion containing about 100mg of Compound 1 was weighed accurately then placed in 500mL pH6.5 phosphate buffer at a temperature of 37°C and a stirring speed of 75rpm. After 5, 10, 20 and 45 minutes a 2mL sample was removed and the Compound 1 content determined by HPLC.

Table 10. Chromatographic conditions for in vitro dissolution test

Apparatus	Liquid chromatograph with UV detector		
Column	Waters Sunfire C18, 4.6mm x 50mm (3.5µm or equivalent)		
Eluents	Eluent A: 0.1% TFA in water Eluent B: 0.1% TFA in acetonitrile		
Gradient program	Time (min)	%A	%B
	0	65	35
	0.8	65	35
	0.81	5	95
	1.8	5	95
	1.81	65	35
	3.5	65	35
Flow rate	1mL / min approx.		
Temperature	35°C		
Wavelength	276nm		
Injection volume	10µL		
Run time	3.5 min.		
Compound 1 retention time	1 min approx.		

Determination of crystallinity by differential scanning calorimetry

The sample was heated in a differential scanning calorimeter (TA Instruments Q1000) using a programme designed to drive off any water and / or solvents present, before cooling the sample and heating at a constant rate over a temperature range encompassing the melting transition of any crystalline material which may be present (Compound 1 T_m = 210°C) (see Figure 3).

Table 11. Parameters for differential scanning calorimetry

General parameters	
Sample weight (mg)	2 – 10
Pan type	Aluminium, pierced
Atmosphere	Nitrogen, 20-30 mL/min
Temperature programme	
Equilibration (30 minutes)	30°C
Cool to	0°C
Heat at 5°C/min	120°C
Cool	0°C
Heat at 5°C/min	235°C
Cool	

4.6.3.3 Results

Table 12. Results for the stability study of Compound 1 polymeric dispersions

Formulation	Initial		2-8°C			25°C / 60%RH						40°C / 75% RH					
			Closed			Closed			Closed			Closed			Open		
			1 month			1 month			1 month			1 month			1 month		
	Diss	DSC	Diss	DSC	DSC	Diss	DSC	DSC	Diss	DSC	DSC	Diss	DSC	DSC	Diss	DSC	DSC
Kleptose 1:3	90	N/D	88	N/D	N/D	91	N/D	N/D	87	N/D	N/D	84	N/D	N/D	NT	N/D	N/D
PVP 1:3	92	N/D	91	N/D	N/D	91	N/D	94	90	N/D	N/D	66	X	X	NT	X	X
Amorphous Compound 1	NT	N/D	NT	X	X	NT	X	NT	NT	X	X	NT	X	X	NT	X	X
Kleptose 1:2	81	NT	82	N/D	N/D	82	N/D	X	76	N/D	N/D	66	N/D	N/D	81	N/D	N/D
PVP 1:2	81	N/D	81	N/D	N/D	77	N/D	86	85	N/D	N/D	55	N/D	N/D	NT	X	X
HPMCP 1:3	99	N/D	91	N/D	N/D	90	N/D	87	87	N/D	N/D	83	N/D	N/D	91	N/D	N/D
HPMCP 1:2	97	N/D	98	N/D	N/D	97	N/D	92	91	N/D	N/D	89	N/D	N/D	92	N/D	N/D

Key: N/D = not detected
N/T = not tested
Diss = Dissolution (cumulative release) at 45 minutes, % DSC = Crystallinity as determined by differential scanning calorimetry

The results of the stability study demonstrate that solid dispersions produced using the relatively hygroscopic polymer povidone tended to crystallise when stored at 40°C / 75% relative humidity, leading to a reduction in dissolution rate. Solid dispersions produced using 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin and hypromellose phthalate were stable under all tested conditions.

4.7. Copovidone Solid Dispersion (uncoated tablet formulation)

4.7.1 Formulation

Table 13. Composition of Compound 1 / copovidone solid dispersion uncoated tablet

Components	Quantity (mg)	Quantity (%)	Function	Standard
Compound 1	200.00	25.00	Active pharmaceutical ingredient	AstraZeneca
Copovidone	460.00	57.50	Polymeric carrier	NF and Ph Eur
Colloidal silicon dioxide	14.64	1.83	Glidant	NF and Ph Eur
Mannitol	117.36	14.67	Soluble filler	NF and Ph Eur
Sodium stearyl fumarate	8.00	1.00	Lubricant	NF and Ph Eur
Core tablet weight	800.00			

4.7.2 Method of Preparation

A solid dispersion of Compound 1 and copovidone was prepared using the melt extrusion process described in 4.6.2. The milled extrudate was mixed with the external excipients and compressed into tablet form using a single punch hand press to achieve hardness in the range 80-100 N.

4.7.3 Stability study –uncoated tablets

4.7.3.1 Protocol

Uncoated tablets prepared as described in 4.7.2 were stored in closed HDPE bottles with polyethylene liners, with desiccant, for a period of 4 months under long-term conditions

(25°C / 60% relative humidity) and accelerated conditions (40°C / 75% relative humidity). Samples were tested prior to set-down, then after 1, 3 and 4 months.

4.7.3.2 *In Vitro* evaluation

Crystallinity was determined by DSC as described in 4.6.3.2.

Dissolution Test

The dissolution method was adapted from that previously described for solid dispersion formulations (see 4.6.3.2). Dissolution was carried out in accordance with the general procedure of the United States Pharmacopeia using Apparatus II (paddle method). Individual dosage units were placed in 1000mL of pH6.5 phosphate buffer at a temperature of 37°C and a stirring speed of 75rpm. After 15, 30, 60, 90, 120 and 180 minutes a 1mL sample was removed and the Compound 1 content determined by HPLC:

Table 14. Chromatographic conditions for in vitro dissolution test for Compound 1 / copovidone solid dispersion tablet

Chromatographic conditions			
Apparatus	Liquid chromatograph with UV detector		
Column	Waters Sunfire C18, 4.6mm x 50mm (3.5µm or equivalent)		
Eluents	Eluent A: 0.1% TFA in water Eluent B: 0.1% TFA in acetonitrile		
Gradient program	Time (min)	%A	%B
	0	75	25
	3.0	55	45
	3.5	0	100
	4.0	0	100
	7.0	75	25
Flow rate	1mL / min approx.		
Temperature	40°C		
Wavelength	276nm		
Injection volume	10µL		
Run time	7 min.		
Compound 1 retention time	2.9 min approx.		

Compound 1 assay and impurities by HPLC

The Compound 1 and total impurities contents were determined using High Performance Liquid Chromatography (HPLC). A sample solution was prepared containing approximately 0.4 mg/mL Compound 1, using 50:50 v/v acetonitrile / water as diluent. The sample solution was filtered using a 0.2µm PVDF filter prior to analysis.

10µL sample was injected into a mobile phase comprising 0.05% trifluoroacetic acid (TFA) in water (Eluent A) / 0.05% TFA in acetonitrile (Eluent B), as defined by the gradient program in Table 15 below.

Table 15 Gradient programme - Compound 1 assay and impurities

Gradient programme	Time mins)	%A	%B
	0	90	10
	20	60	40
	28	5	95
	30	5	95
	30.1	90	10
	36	90	10

The mobile phase starts as defined at time zero, then the composition is modified by adjusting the proportion of eluents A and B gradually and linearly to the composition at each successive time-point.

Separation of impurities was performed using a column 15 cm long x 4.6 mm internal diameter packed with Waters Sunfire C18 stationary phase having 3.5 µm particle size. The mobile phase flow rate was 1.0mL/minute, temperature was controlled at 30°C, and impurity concentration was determined by comparison of absorbance at 276nm, measured using a variable wavelength uv detector, with that of an external Compound 1 reference standard.

Water content by coulometric Karl Fischer titration

Water content was determined by coulometric Karl Fischer titration using a Metrohm 684 Coulometer. Samples were ball milled prior to analysis and measurements were performed using a sample size of 200mg.

4.7.3.3 Results

Table 16. Results of the stability study for Compound 1 / copovidone solid dispersion tablet (200mg, uncoated))

	Initial	25°C / 60% Relative Humidity				40°C / 75% Relative Humidity			
		1 month		3 months		1 month		3 months	
		N/D		N/D		N/D		N/D	
Crystallinity by DSC	N/D								
Dissolution (Time-point)	X ¹	S ²	X ¹	S ²	X ¹	S ²	X ¹	S ²	X ¹
	(15 min)	14	3	15	2	19	7	20	5
	(30 min)	32	5	33	3	41	15	45	10
	(60 min)	60	8	62	4	68	13	81	15
	(90 min)	77	5	82	8	85	6	96	7
	(120 min)	84	2	89	6	92	3	10	4
(180 min)	87	1	91	4	93	1	NT	0	
Water content (%w/w)	1.3	1.3		1.6		1.4		1.7	
Assay (%)	99.6	98.6		101.1		100.4		100.5	
Impurities (%)	0.44	0.44		0.44		0.44		0.44	

¹X is the mean % release (n=3)
² S is the standard deviation (n=3)

4.8. Copovidone Solid Dispersion (film-coated tablet formulation)

4.8.1 Formulation

Table 17. Composition of Compound 1 / copovidone solid dispersion tablet

Components	25mg tablet	100mg tablet		Function
Tablet core	Quantity (mg per tablet)		Quantity (% core weight)	
Compound 1	25.00	100.00	25.00	Active pharmaceutical ingredient
Copovidone	57.50	230.00	57.50	Polymeric carrier
Colloidal silicon dioxide	1.83	7.33	1.83	Glidant
Mannitol	14.67	58.67	14.67	Soluble filler
Sodium stearyl fumarate	1.00	4.00	1.00	Lubricant
Core tablet weight	100.00	400.00		
Tablet Coating	Quantity (mg per tablet)		Quantity (% coating weight)	Function
Hypromellose (HPMC 2910)	2.19	8.75	62.5	Film former
Titanium dioxide (E171)	0.88	3.51	25.05	Opacifier
Macrogol / PEG 400	0.22	0.88	6.25	Plasticiser
Iron oxide yellow (E172)	0.16	0.64	4.55	Colouring agent

Components	25mg tablet	100mg tablet		Function
Tablet core	Quantity (mg per tablet)		Quantity (% core weight)	
Iron oxide black (E172)	0.06	0.23	1.65	Colouring agent
			% of core weight	
Nominal Coating Weight	3.50	14.00	3.50	

4.8.2 Method of Preparation

Compound 1 was blended with polymer and glidant in the proportions defined in the manufacturing formula. The blend was extruded in a twin-screw extruder. During extrusion, a vacuum was applied to the extruder barrel to degas the melt. The extrudate was calendered by passing through two contra-rotating calender rollers, and then cooled prior to milling. The extrudate was milled and subsequently mixed with the external excipients. The powder blend was compressed into tablet cores using a Rotary Press (Korsch XL 100 with 10 punch stations) to achieve a sufficient hardness (minimum 25 N).

The tablet cores were coated using a Driacoater Driam 600 coater with Opadry™ Green (Colorcon 03B21726, 130g/Kg aqueous solution). The total coating solution applied is equivalent to 35 g of Opadry™ per Kg of tablet cores.

4.8.3 Stability study –film-coated tablets

4.8.3.1 Protocol

Film-coated tablets prepared as described in 4.8.2 were stored in closed HDPE bottles with polyethylene liners, with desiccant, for a period of 4 months under long-term conditions (25°C / 60% relative humidity) and accelerated conditions (40°C / 75% relative humidity). Samples were tested prior to set-down, then after 1 month 3 and 4 months.

4.8.3.2 In Vitro evaluation

Water content, assay and impurities were determined using the methods described in Section 4.7.3.2.

Determination of crystallinity by hot-stage microscopy

Ground tablets were examined by optical microscopy under cross-polarising conditions whilst being heated steadily across the melting point range of the excipients and Compound 1 to detect the presence of drug crystals. Any particles seen to be birefringent between 180 °C and 190°C which subsequently melted at approximately 210°C were classified as Compound 1. See Figure 4 for an example of a drug crystal as seen under the microscope.

Dissolution Test

The dissolution method was adapted from that previously described for uncoated tablet formulations (see 4.7.3.2). Dissolution was carried out in accordance with the general procedure of the United States Pharmacopeia using Apparatus I (basket method). Individual dosage units were placed in 900 mL 0.3% SDS at a temperature of 37°C and a stirring speed of 100 rpm. After 15, 30, 45, 60 and 90 minutes a sample was removed and the Compound 1 content determined by HPLC:

Table 18. Chromatographic conditions for in vitro dissolution test for Compound 1 / copovidone solid dispersion tablet

Chromatographic conditions			
Apparatus	Liquid chromatograph with UV detector		
Column	Waters Symmetry C18, 4,6 mm x 75 mm x 3.5 µm		
Eluents	Eluent A: 0.1% TFA in water		
	Eluent B: 0.1% TFA in acetonitrile		
Gradient program	Time (min)	%A	%B
	0	75	25
	3.0	55	45
	3.5	0	100
	7.0	75	25

Chromatographic conditions	
Flow rate	1 mL / min approx.
Temperature	40°C
Wavelength	276 nm
Injection volume	10 µL
Run time	7 min
Compound 1 retention time	2.9 min approx.

4.8.3.3 Results

Table 19. Results of the stability study for Compound 1 / copovidone film-coated solid dispersion tablet (25mg)

	Initial			25°C / 60% Relative Humidity						40°C / 75% Relative Humidity					
				4 weeks		13 weeks		26 weeks		4 weeks		13 weeks		26 weeks	
				X ¹	S ²	X ¹	S ²	X ¹	S ²	X ¹	S ²	X ¹	S ²	X ¹	S ²
Crystallinity:															
Hot-Stage Microscopy	D (+)			N/D			D (++)			N/D			D (++)		
Wide-Angle X-Ray Scattering	N/D			N/T			N/D			N/T			N/D		
Dissolution	(Time-point)	X ¹	S ²	X ¹	S ²	X ¹	S ²	X ¹	S ²	X ¹	S ²	X ¹	S ²	X ¹	S ²
	(15 min)	41	3.6	38	3.2	41	3.8	41	2.9	39	2.8	41	2.1	39	3.5
	(30 min)	77	5.2	78	6.2	78	4.8	81	4.5	77	3.7	78	2.1	78	5.4
	(45 min)	98	3.9	99	3.5	99	3.4	102	2.3	98	3.9	98	1.4	101	2.4
	(60 min)	104	1.4	104	1.9	104	1.0	105	1.3	103	4.8	101	0.5	106	1.3
	(90 min)	104	1.1	104	1.4	104	1.0	105	1.5	103	4.5	101	0.4	106	1.0
Water content (%w/w)	2.3			2.1		2.2		2.0		1.9		2.1		2.2	
Assay (%)	104.0			104.3		103.5		102.5		102.0		104.1		106.0	
Impurities (%)	0.52			0.51		0.50		0.50		0.50		0.50		0.53	

5 Key: N/D = not detected

D = detected; (+) 1-5 birefringent spots (++) 5-30 birefringent spots (+++) more than 30 birefringent spots

N/T = not tested

¹X is the mean % release (n=3)

² S is the standard deviation (n=3)

Table 20. Results of the stability study for Compound 1 / copovidone film-coated solid dispersion tablet (100mg)

	Initial	25°C / 60% Relative Humidity				40°C / 75% Relative Humidity			
		4 weeks	13 weeks	26 weeks		4 weeks	13 weeks	26 weeks	
Crystallinity:									
Hot-Stage Microscopy	D (+)	N/D	D (+++)	D (+++)		D (+)	D (+)	D (++)	
Wide-Angle X-Ray Scattering	N/D	N/T	N/D	N/D		N/T	N/D	N/D	
Dissolution	(Time-point)	X ¹	S ²	X ¹	S ²	X ¹	S ²	X ¹	S ²
	(15 min)	24	0.5	24	1.0	25	1.9	26	1.1
	(30 min)	55	1.0	54	1.3	56	2.3	60	1.6
	(45 min)	80	1.6	80	1.6	81	1.9	87	1.5
	(60 min)	97	1.0	97	1.1	98	1.7	102	0.5
	(90 min)	101	0.8	101	0.5	102	0.8	104	0.8
Water content (%w/w)	2.0	1.7	2.5		1.6	1.8	2.2		1.5
Assay (%)	102.5	100.5	102.8		102.2	103.6	100.8		102.1
Impurities (%)	0.50	0.49	0.50		0.50	0.51	0.49		0.50

Key: N/D = not detected

D = detected; (+) 1-5 birefringent spots (++) 5-30 birefringent spots (+++) more than 30 birefringent spots

N/T = not tested

¹X is the mean % release (n=3)

²S is the standard deviation (n=3)

Example 5 Nanometer-scale characterisation studies

5.1 Solid state Nuclear Magnetic Resonance Study

Solid dispersions of Compound 1 and copovidone, prepared with drug loadings of 10, 25, 35 and 40% using the melt extrusion process described in 4.6.2, were evaluated by solid state nuclear magnetic resonance spectroscopy (SSNMR) using methodology disclosed in Asano, A; Takegoshi, K.; Hikichi, K. Polymer (1994), 35(26), 5630-6. ¹³C cross-polarisation magic angle spinning SSNMR spectra were recorded at 100 MHz with a spin rate of 9 kHz using a Bruker Avance 400WB with a 4mm HFX MAS probe. For each sample, with different drug loading, a series of spectra were acquired with different contact times ranging from 500 μs to 10 ms. Peak areas from different spectral regions were measured. These areas were selected to contain peaks corresponding to Compound 1 or copovidone. With increasing contact time peak area increases to a maximum value and then decays due to a process known as proton spin diffusion. This decay is characterised by a constant T_{1ρ}, which represents proton spin-lattice relaxation in the rotating frame of reference. For a phase-separated system, on a length scale longer than the spin-diffusion length scale, the relaxation rates for this decay process are identical to those observed for the individual components. For a mixed system, a single value of T_{1ρ} is observed as a weighted average of the individual components.

For the samples with Compound 1 loading between 10 & 40% each magnetization decay could be fitted to a single exponential function with very similar T_{1ρ} values observed. This suggests a similar relaxation pathway for the drug and polymer and infers a single phase.

Table 21. Results of the Solid State NMR study

Compound 1 loading	T _{1ρ} / ms	
	Peaks due to Compound 1 (119.5 – 140.0 ppm)	Peaks due to co-povidone (167.0 – 183.0 ppm)
40%	9.9	9.7
35%	10.2	9.4
25%	13.2	8.6
10%	15.5	9.4

5.2 Pair-wise Distribution Function Study

5 Solid dispersions of Compound 1 and copovidone, prepared with drug loadings of 10, 25, 35 and 40% using the melt extrusion process described in 4.6.2, were evaluated using X-ray powder diffraction and Pair-wise Distribution Functions (PDFs) were derived for each sample.

10 5.2.1 Data collection

X-ray powder diffraction data were collected on the Bruker D8 diffractometer, which has a Copper source generating X-rays with a wavelength of 1.5418Å (Göbel mirrors used to provide parallel beam optics remove the $k\beta$ leaving a beam with an average wavelength of $k\alpha_1$ and $k\alpha_2$) using a voltage of 40kV and a filament emission of 40mA. Samples were
15 measured in reflection mode and the diffraction pattern collected using a scanning position-sensitive detector.

A diffractogram of the zero background wafer was obtained, under vacuum. 50 mg (+/- 5mg) of each sample was weighed out and dispersed onto a zero background holder, ensuring near complete coverage. The sample was added to the TTK chamber, which was
20 then placed under vacuum to a pressure of $<5 \times 10^{-2}$ mbar. XRPD data were collected over approximately 20-30 minutes: data acquisition parameters of $4-80^\circ 2\theta$ in steps of 0.007091° counting for 0.2s/step were used for each sample.

A peak in the patterns at $6.6^\circ 2\theta$ is caused by the sample holder and was removed in each case through subtraction of a blank run (i.e. an empty sample holder) which is measured
25 on the day of the experiment.

5.2.2 Computational Methods – Pair-wise Distribution Function

PDFs were calculated for each sample (S.J.L.Billinge and M.G.Kanatzidis, Chem. Commun., 2004, 749-760; S. Bates et.al., Pharmaceutical Research, 2006, 23(10) 2333-2349; S.Bates et.al., J. Pharmaceutical Sciences, 2007, 96(5), 1418-1433) The measured X-ray
30 diffraction pattern (known as the scattering function) was transformed to a normalized scattering function $S(Q)$ by carrying out a number of corrections to the data related to both the sample and experimental set-up. PDFs are then generated from the sine Fourier transformation of $s(Q)$, equation 1.

$$G(r) = \frac{2}{\pi} \int_0^{\infty} Q[S(Q) - 1] \sin(Qr) dQ \quad \text{Equation 1}$$

Q is the magnitude of the scattering vector and is derived from $Q = 4\pi \sin(q) / \lambda$

The PDF is a plot of G(r) against interatomic distance and shows the probability of finding an atom at given distance 'r' from another atom. X-ray amorphous materials which are nanocrystalline possess long range ordering and thus the probability of finding an atom out at long distances is relatively high. In contrast, truly amorphous materials do not possess any long range ordering and the probability of finding an atom out at long distances is relatively low.

PDFs were generated from each of X-ray diffraction pattern measured using the software PDFgetX2 (X. Qui et.al., J. Appl. Cryst. 2004, 37, 678)

5.2.3 Results

As shown in Figure 5, there is little evidence of ordering beyond 15Å for solid dispersions of Compound 1 and copovidone for any of the drug loadings investigated. This confirms that these solid dispersions are amorphous and do not exhibit significant long-range order.

5.2.4 Linear combination of PDFs

5.2.4.1 Method

PDFs of the separate components of the formulation, amorphous Compound 1 and copovidone, were generated. These PDFs were then combined in the correct ratios (70% copovidone and 30% amorphous Compound 1) to give a simulated PDF trace for a physical mixture of the two. The traces obtained in 5.2.2. were compared to this simulated trace.

5.2.4.2 Results

As shown in Figure 6, a physical mixture of amorphous Compound 1 and copovidone would exhibit a characteristic pattern between 1 and 5Å, comprising dual minima for G(r) at approximately 2Å and approximately 3Å ; solid dispersions of Compound 1 and copovidone exhibit a single accentuated minimum at approximately 3Å. These data indicate that solid dispersions of Compound 1 and copovidone are true molecular dispersions.

5.3 Nano-thermal characterisation study

Solid dispersions of Compound 1 and copovidone, prepared with drug loadings of 10, 30 and 40% using the melt extrusion process described in 4.6.2, were evaluated using Atomic

-47-

Force Microscopy (Gan, Y. Surface Science Reports (2009), 64(3), 99-121; Fulghum, J. E.; McGuire, G. E.; Musselman, I. H.; Nemanich, R. J.; White, J. M.; Chopra, D. R.; Chourasia, A. R. Analytical Chemistry (1989), 61(12), 243R-69R) and using localised thermal analysis (Harding, L.; King, W. P.; Dai, X.; Craig, D. Q. M.; Reading, M. Pharmaceutical Research
5 (2007), 24(11), 2048-2054.)

5.3.1 Methods

The work was carried out on a TA Instruments 2990 Micro-Thermal Analyzer based on a Veeco Explorer atomic force microscope. Preliminary imaging of the samples was carried out in Tapping Mode (TM-AFM) using Veeco 1660-00 high resonance frequency
10 (HRF) silicon probes. Micro-thermal analysis (micro-TA) was carried out using Wollaston wire thermal probes. Nano-thermal analysis (nano-TA) was carried out using Anasys Instruments AN2-300 ThermoLever™ doped silicon probes controlled by an Anasys Instruments NanoTA1 AFM accessory. The Wollaston probe was temperature-calibrated using poly(ethylene) terephthalate (PET) film (melting temperature = 240 °C) and room
15 temperature. A 3-point temperature calibration was carried out for the ThermoLever probe using polycaprolactone (PCL, T_m = 55 °C), HDPE (T_m = 115 °C) and PET melting temperature standards. The calibration of each probe was checked before and after a sample was analysed. Unless stated otherwise, the heating rate used in all the localised thermal analysis runs was 20 °C/s.

20 All the samples were analysed in the as-received state - i.e. the unmodified surface of the moulded pellets.

5.3.2 Results

The samples at various drug loadings all exhibited surface features to a variable
25 degree, but none showed any evidence of phase separation within the matrix, as illustrated in Figure 7 (10% drug loading), Figure 8 (30% drug loading) and Figure 9 (40% drug loading).

5.4 Crystallisation Study

30 The effect of water on the crystallinity of Compound 1 was investigated for the milled extrudate prepared using the melt extrusion process described in 4.6.2 and for the tablet composition shown in Table 13 and prepared as described in 4.7.2. The study was carried out using aqueous slurries both in the absence and presence of a proprietary coating composition,

Opadry™ Green (Colorcon 03B21726, 130g/Kg aqueous solution). Tablets were ground prior to the slurry experiments commencing.

5.4.1 Experimental conditions

The following materials were weighed into 25mL vials:

5 **Table 22. Preparation of slurries for crystallisation study**

Exp	Weight (mg)		
	Ground tablet	Milled extrudate	Opadry
1	83.0		199.2
2	-	67.7	208.2
3	91.0	-	-
4	-	68.0	-

20 mL of water heated to 50°C was added to each vial. The resulting slurries remained stirring at 50°C for 48 hours.

10 Analysis of the resultant slurry material by XRPD identified Form H as the primary crystal form of Compound 1. Compound 1 Form H has an X-ray diffraction pattern ($\lambda=1.5418\text{\AA}$) containing specific peaks at:

Table 23. XRPD data for Compound 1 Form H

Peak	$2\theta^\circ (\pm 0.1^\circ)$
1	6.5
2	6.9
3	8.4
4	12.8

15

Compound 1 Form H may also have the following additional peaks an X-ray diffraction pattern ($\lambda=1.5418\text{\AA}$):

Table 24. Additional XRPD data for Compound 1 Form H

Peak	$2\theta^\circ (\pm 0.1^\circ)$
5	15.1

Peak	2θ° (± 0.1°)
6	16.5
7	16.8
8	19.9
9	20.3

Compound 1 Form H may also be characterised by any combination of three or more peaks selected from the first list of 4 peaks above.

A representative powder XRPD pattern of compound 1 Form H is shown in Figure 10.

5 Compound 1 Form H gives a weight loss via TGA that is consistent with a monohydrate with some additional physisorbed water. In the example given the total amount of water present is 4.7% by weight; the theoretical weight loss for a monohydrate of compound 1 is 4.0%w/w.

10 Compound 1 Form H may also be characterised using DSC. Compound 1 Form H when heated from 0°C to 300°C at 10°C per minute displays a broad dehydration endotherm up to 115°C, followed by phase transitions between 125 - 175°C. A sharp endotherm is observed with an onset at 208.0°C ±1°C, this being consistent with Form A. A representative DSC trace for compound 1 as Form H is shown in Figure 11.

15 In the absence of Opadry™ the resulting material gave strong XRPD reflections consistent with Form H, whereas in the presence of Opadry™ the intensity of the Form H XRPD diffraction pattern was considerably reduced. This is not the result of interference, as the XRPD diffraction pattern of Opadry™ shown in Figure 12 indicates there are no significant peaks present below 25 °2θ. Therefore, the very low intensity of the reflections observed indicates the presence of only small quantities of Form H. This may suggest that
20 Opadry™ may exert a stabilising effect upon amorphous solid dispersions of Compound 1. This grade of Opadry™ was selected for use in the preparation of the film-coated tablet formulation described in 4.8.

5.5 Two-dimensional Correlation Spectroscopy Study

5.5.1 Introduction

25 Two-dimensional correlation spectroscopy (2D-COS) is a method in which an external perturbation is applied to a system and monitored by some spectrometric device. Spectral intensity is plotted as a function of spectral variables (e.g. wavelength, frequency or

-50-

wavenumber). Two orthogonal axes of spectral variables define the 2D spectral plane, and the spectral intensity may be plotted along a third axis (Noda, I., Dowrey, A. E., Marcott, C., Story, G. M., Ozaki, Y. Appl. Spectrosc. 54 (7) 2000 pp 236A-248A; Noda, I. Appl. Spectrosc. 44 (4) 1990 pp 550-561).

5

In a synchronous 2D correlation spectrum, intensity is representative of the simultaneous or coincidental changes of spectral intensity variations measured across the range of perturbation. A synchronous spectrum is symmetrical with regard to the diagonal corresponding to equal values for the chosen spectral variable; correlation peaks appear at both diagonal and off-diagonal positions. The diagonal peaks, referred to as autopeaks, represent the intensity variation for specific values of the chosen spectral variable across the range of perturbation, whereas the off-diagonal peaks, referred to as cross peaks, represent simultaneous or coincidental changes of spectral intensities observed at two different values of the chosen spectral variable. Such synchronised changes may indicate a coupling or interaction.

15

In contrast, in the asynchronous spectrum, intensity represents sequential or successive changes. The asynchronous spectrum is anti-symmetrical with respect to the diagonal and has no autopeaks, consisting exclusively of cross peaks which develop only if the two spectral features change out of phase. This feature may be used to differentiate overlapped bands arising from spectral signals of different origins, such as different components acting independently in a complex mixture.

20

For both synchronous and asynchronous correlation spectra, sensitivity may be improved, at the expense of an increase in noise, by subtraction of the average spectrum from each individual spectrum in the perturbation data set

25

Thus 2D-COS may be used to establish the nature and extent of any correlations in the spectral variations which arise in response to the perturbation and which may be indicative of intra- or inter-molecular interactions within the sample matrix. In the context of a pharmaceutical solid dispersion, a high level of interaction between the drug and the matrix polymer will tend to promote the formation of a stable and homogeneous dispersion whereas

30

the absence of such interaction, or the existence of competitive intramolecular coupling, will have a contrary effect.

5.5.2 Method

5

The effect of a change in concentration of Compound 1 and various polymers in solid dispersions prepared by the solvent evaporation process described in 4.6.1 was studied using infrared spectroscopy. The spectra were collected on a Thermo Nicolet Magna 550 series II spectrometer. 2D-COS spectra were collected for solid dispersion compositions of

10 Compound 1 and matrix polymers as shown in Table 25.

Table 25 List of polymers with percent of mixtures

Composition		Matrix polymer				
API %	Polymer %	Hypromellose acetate succinate (Acoat MG)	Copovidone (Kollidon VA64)	Hypromellose phthalate (HP55S)	Hypromellose (Pharmacoat 606)	Povidone (Kollidon 25)
10	90	T	T	T	T	T
20	80	T	T	T	T	T
23	77	T	T	T	T	T
25	75	T	T	T	T	T
26	74	T	T	T	T	T
28	72	T	T	N/T	T	T
30	70	T	T	N/T	T	T

T = tested
N/T = not tested

15

Each spectrum was normalised to the most intense band using proprietary software (Omnic 8.0). The spectra were then converted into a comma separated value (CSV) file, transferred to MS Excel™ and formatted for Matlab® (The MathWorks™) wherein 2D synchronous and asynchronous spectra were generated.

20

5.5.3 Results

Hypromellose acetate succinate (Acoat MG)

25

In the spectrum of Compound 1, the most intense band is located at 1630cm⁻¹ (Figure 13). In the Acoat MG spectrum the most intense band is located at 1050cm⁻¹ (Figure 14). In the synchronous spectrum (Figure 15) cross peaks are evident at 1050 cm⁻¹,1650 cm⁻¹ and

-52-

1050 cm⁻¹, 2700cm⁻¹; however the asynchronous spectrum (Figure 16) indicates that these interactions are intramolecular (polymer / polymer) in nature.

Hypromellose phthalate (HP55S)

The Infrared spectrum for HP55S exhibits a strong spectral feature at just above 1000cm⁻¹, as shown in Figure 14. The synchronous (Figure 17) and asynchronous (Figures 18 and 19) correlation spectra indicate weak mixed intra- and inter-molecular interactions in the range 1600 to 1800cm⁻¹.

Hypromellose (Pharmacoat 606)

As for HP55S, the infrared spectrum for Pharmacoat exhibits a strong spectral feature at just above 1000cm⁻¹, (Figure 14). The synchronous (Figure 20) and asynchronous (Figures 21 and 22) correlation spectra indicate weak mixed intra- and inter-molecular interactions in the range 1600 to 1800cm⁻¹. The intensity of intermolecular (drug-polymer) interaction for Pharmacoat is somewhat greater than for HP55S.

Povidone (Kollidon 25)

The primary band in the infrared spectrum of povidone (Figure 14) is at 1600 cm⁻¹ and overlaps with the primary band in the infrared spectrum of Compound 1 (Figure 13). The synchronous (Figures 23 and 24) and asynchronous (Figure 25) correlation spectra indicate hydrogen bonding interactions.

Copovidone (Kollidon VA64)

Copovidone has many of the same infrared (Figure 2) and 2D spectral features (Figures 26-29) as Povidone but also exhibits additional factors suggesting a greater strength of hydrogen bonding.

5.5.4 Conclusions

5 The degree of intermolecular interaction observed in solid dispersions of Compound 1 is highly dependent upon the nature of the matrix polymer. The overall ranking of the intermolecular interactions is shown in Table 26.

Table 26 Molecular Interaction Ranking

Polymer	Interaction	Strength	Rank
Aquat MG	Dipole-dipole	Very Weak	5
HP55S	Dipole-dipole	Weak	4
Pharmacoat	Dipole-dipole	Medium to Weak	3
Povidone	Hydrogen bonding	Strong	2
Copovidone	Hydrogen bonding	Very Strong	1

10 These results suggest that solid dispersions of Compound 1 and copovidone may be particularly stable and homogeneous.

Example 6. Comparative bioavailability study

6.1 Protocol

15 One hundred milligrams of the drug in several different presentations were orally administered to fasted beagle dogs (n=6). The formulations dosed were the IR tablet (see 4.1), microsuspension (see 4.2) and nanosuspension (see 4.5) formulations, capsules containing various drug loadings in Gelucire® 44/14 (see 4.3), capsules containing solid dispersions produced by solvent evaporation (see 4.6.1), and melt extrusion (see 4.6.2) processes, and a
20 tablet prepared from a melt-extruded solid dispersion (see 4.7). The dosing of the tablets and capsules was followed with 20 ml of water whereas 10 mL of the suspension formulations was dosed by gavage and followed by 10 mL of water to wash the gavage tube.

Blood samples were taken post-dose at 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 12, 24 and 30 hours. The samples were centrifuged at 3000rpm for 15 minutes, the plasma removed into
25 plain blood tubes and stored at -20°C until analysis. Samples were analysed using a manual solid phase extraction (Phenomenex Strata X, 30mg) method followed by LC-MS using the conditions specified in Table 27 below

Table 27. Summary of LC-MS conditions for the determination of Compound 1 in dog plasma

Chromatographic conditions	
Apparatus	Liquid chromatograph with MS/MS detector
Column	Waters Xterra Phenyl, 2.1mm x 50mm (3.5µm) or equivalent
Eluents	Ammonium formate (1mM, pH 3.0) / Acetonitrile 73:27 v/v)
Flow rate	0.2mL / min approx.
Temperature	40°C
Wavelength	276nm
Injection volume	5µL
Run time	4 min.
Compound 1 retention time	2.7 min approx.
Mass spectrometer parameters	
Mode of operation	Ion Spray (positive ion) (MS/MS)
Voltage	4500V approx.
Temperature	450°C approx.
Ions monitored	435.3 to 281.2

5 6.2 Results**Table 28. Summary of pharmacokinetic data for Compound 1 formulations**

Formulation	AUC _(0-inf) (ng.hr.mL ⁻¹)	C _p max (ng.mL ⁻¹)	Bioavailability relative to copovidone solid dispersion capsule (%)
Immediate Release tablet (25% drug loading)	7748	1225	19
Gelucire 44/14 (capsules, 10% drug	15649	2551	38

-55-

Formulation	AUC _(0-inf) (ng.hr.mL ⁻¹)	C _p max (ng.mL ⁻¹)	Bioavailability relative to copovidone solid dispersion capsule (%)
loading)			
Gelucire 44/14 (capsules, 20% drug loading)	10078	1654	25
Gelucire 44/14 (capsules, 40% drug loading)	7579	1174	18
Microsuspension (1% drug loading)	9327	1249	23
Nanosuspension (1% drug loading)	22746	3922	55
Kleptose solid dispersion ¹ (capsule; 20% drug loading, 1 : 3 drug : polymer ratio)	40373	7959	98
PVP Solid dispersion ¹ (capsule; 20% drug loading, 1 : 3 drug : polymer ratio)	35788	6810	87
AQOAT solid dispersion ¹ (capsule; 20% drug loading, 1 : 3 drug : polymer ratio)	35450	6840	86
HPMC-606 solid dispersion ¹ (capsule; 20% drug loading, 1 : 3 drug : polymer ratio)	31739	6179	77
HP55S solid dispersion ¹ (capsule; 25% drug loading, 1 : 2 drug : polymer ratio)	34687	6749	84
Copovidone solid dispersion ² (capsule; 20% drug loading; 20:46 drug : polymer ratio)	41129	7707	100
Copovidone solid dispersion (tablet; 25% drug loading; 30:70 drug : polymer ratio)	37745	7502	92

¹ Blended with crospovidone disintegrant (100mg / capsule) prior to filling² Blended with mannitol / Aerosil (99:1) (167 mg / capsule) prior to filling

-56-

See Figure 30. Both $C_{p,max}$ and AUC from the polymer-based solid dispersions were significantly greater ($P < 0.05$) than the immediate release tablet, Gelucire capsule and microsuspension / nanosuspension formulations.

CLAIMS

1. A pharmaceutical formulation comprising and active agent in solid dispersion with a matrix polymer, wherein the active agent is 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one or a salt or solvate thereof, and the matrix polymer exhibits low hygroscopicity and high softening temperature.
2. The formulation as claimed in claim 1, wherein the active agent is in stable amorphous form.
3. The formulation as claimed in claim 2, wherein at least 90% of the active agent is in amorphous form.
4. The formulation as claimed in any one of claims 1 to 3, wherein the matrix polymer is selected from: copovidone, hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP), hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS), 2-hydroxypropyl - β -cyclodextrin (HPBCD), hydroxypropyl methylcellulose (Hypromellose, HPMC), polymethacrylates, hydroxypropyl cellulose (HPC), and cellulose acetate phthalate (CAP).
5. The formulation as claimed in any one of claims 1 to 3, wherein the matrix polymer is copovidone.
6. The formulation as claimed in claim 5, wherein the copovidone is a co-polymer of 1-vinyl-2-pyrrolidone and vinyl acetate in a ratio of 6:4 by mass.
7. The formulation as claimed in any one of claims 1 to 6, wherein the ratio of active agent:matrix polymer by weight is from 1:0.25 to 1:10.
8. The formulation as claimed in claim 7, wherein the ratio of active agent:matrix polymer by weight is $1:\geq 2$ to 1:10.

-58-

9. The formulation as claimed in any of the preceding claims wherein the amount of active agent per unit dose is at least 20%.
- 5 10. The formulation as claimed in any of any preceding claim, wherein the solid dispersion includes a surface-active agent and/or plasticiser.
- 10 11. The formulation as claimed in claim 10, wherein the surface-active agent is selected from: sodium dodecyl sulphate (sodium lauryl sulphate); docusate sodium; cetrimide; benzethonium chloride; cetylpyridinium chloride; lauric acid; polyoxyethylene alkyl ethers; polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, e.g. polysorbates 20, 40, 60 and 80; polyoxyethylene castor oil derivatives, e.g. Cremophor RH40[™]; polyoxyethylene stearates and poloxamers.
- 15 12. The formulation as claimed in any of the preceding claims, which is for mucosal administration.
13. The formulation as claimed in any of the preceding claims, wherein the solid dispersion is made by solvent evaporation or melt extrusion.
- 20 14. The formulation as claimed in claim 12, wherein the solid dispersion is made by melt extrusion.
- 25 15. Use of a matrix polymer that exhibits low hygroscopicity and high softening temperature in solid dispersion with 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, in the manufacture of a medicament.
16. The use as claimed in claim 14, wherein the medicament is for treating cancer.
- 30 17. The use as claimed in claim 14 or 15, wherein the medicament comprises 10 to 1500mg of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

-59-

18. A method for increasing the bioavailability of the drug 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one in a patient in need of said drug, comprising administering to said patient a formulation comprising 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one in a solid dispersion with a matrix polymer that exhibits low hygroscopicity and high softening temperature.
19. A daily pharmaceutical dose of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4 fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one for treating cancer in the patient, wherein the dose comprises 10 to 1000mg of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one in a solid dispersion with a matrix polymer that exhibits low hygroscopicity and high softening temperature.
20. The pharmaceutical dose according to claim 19, wherein the matrix polymer is copovidone.
21. A method of producing a solid amorphous dispersion of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one comprising:
- (i) mixing a suitable amount of 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof with a desired amount of at least one matrix polymer, wherein the matrix polymer exhibits low hygroscopicity and high softening temperature;
 - (ii) increasing the temperature of the mixture to produce a melt; and
 - (iii) extruding the melt to produce a solid product.
22. The method as claimed in claim 21, wherein in step (iii) the melt is extruded into one or more moulds.

Figure 1

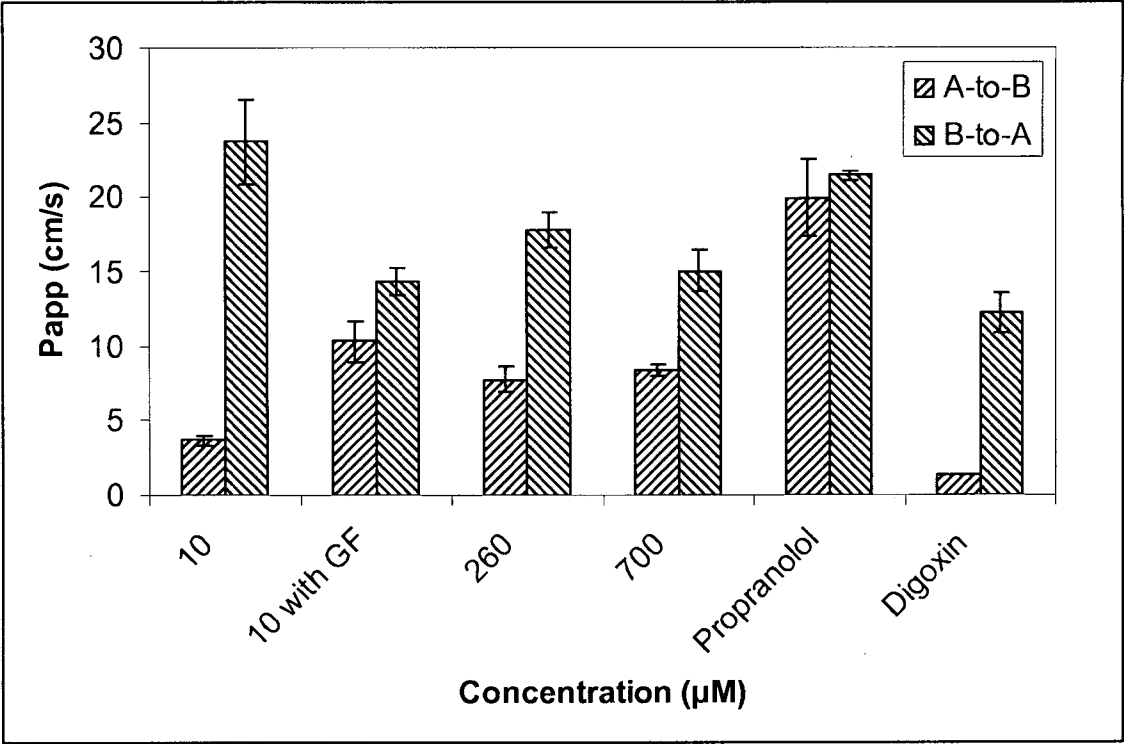


Figure 2

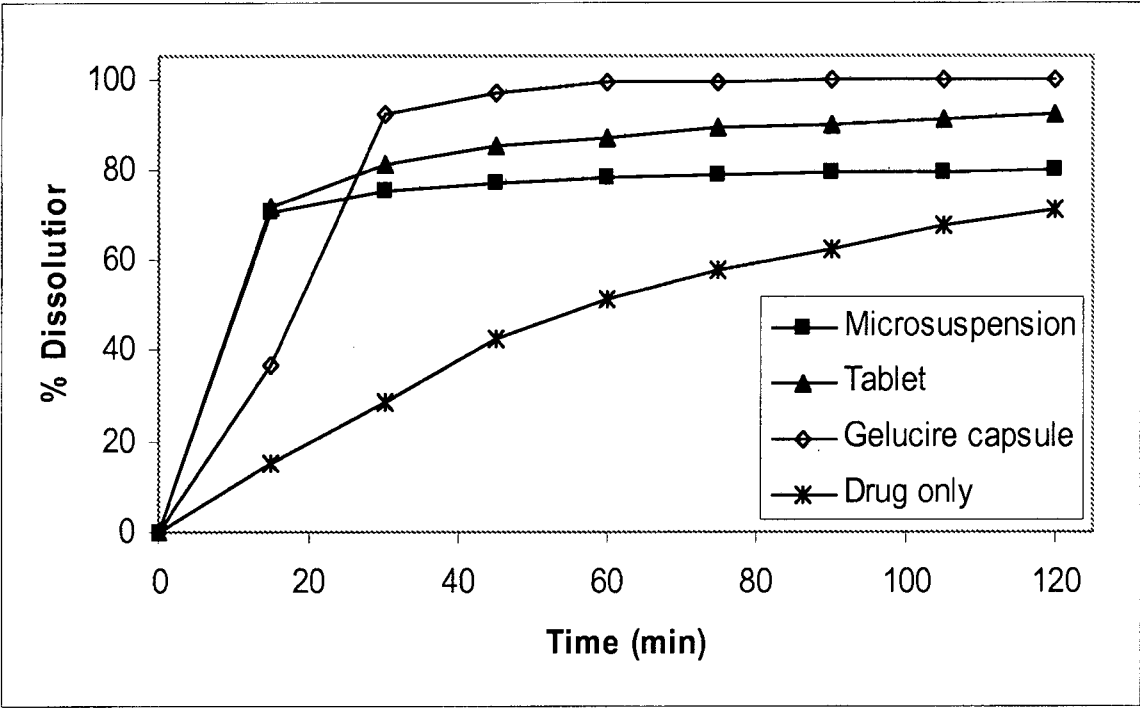


Figure 3

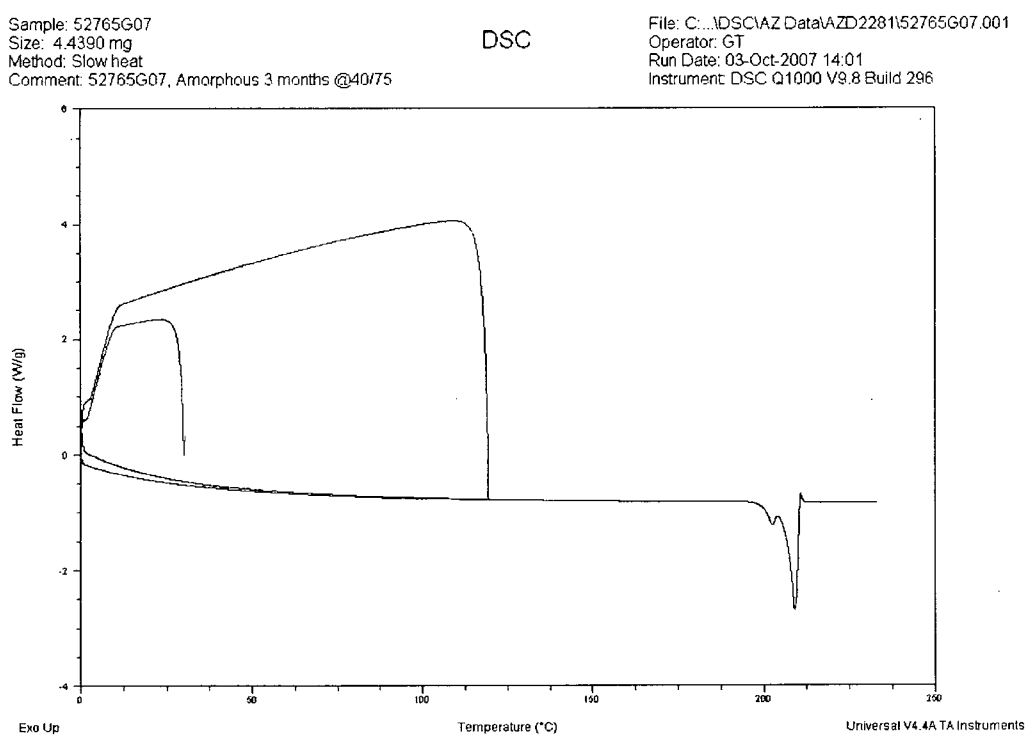


Figure 4

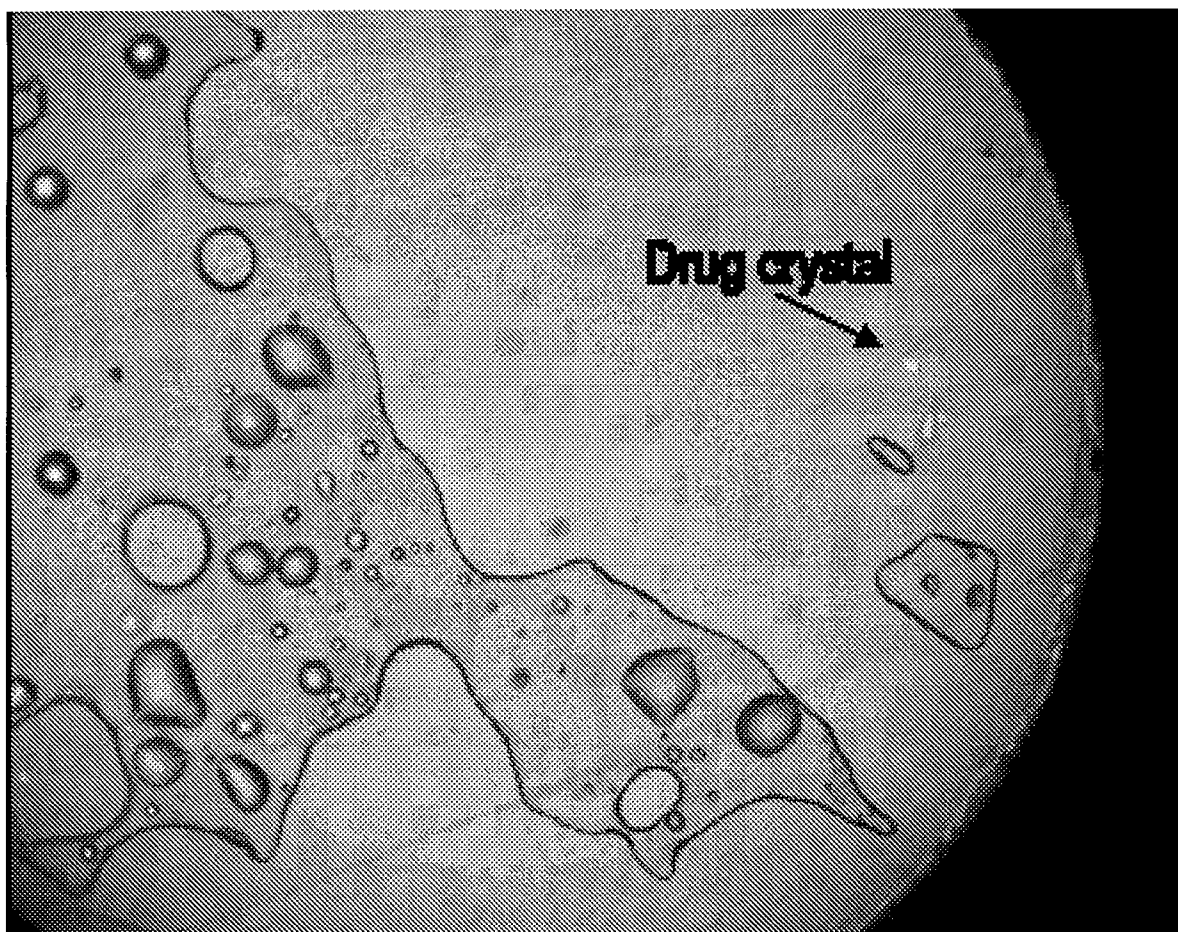


Figure 5

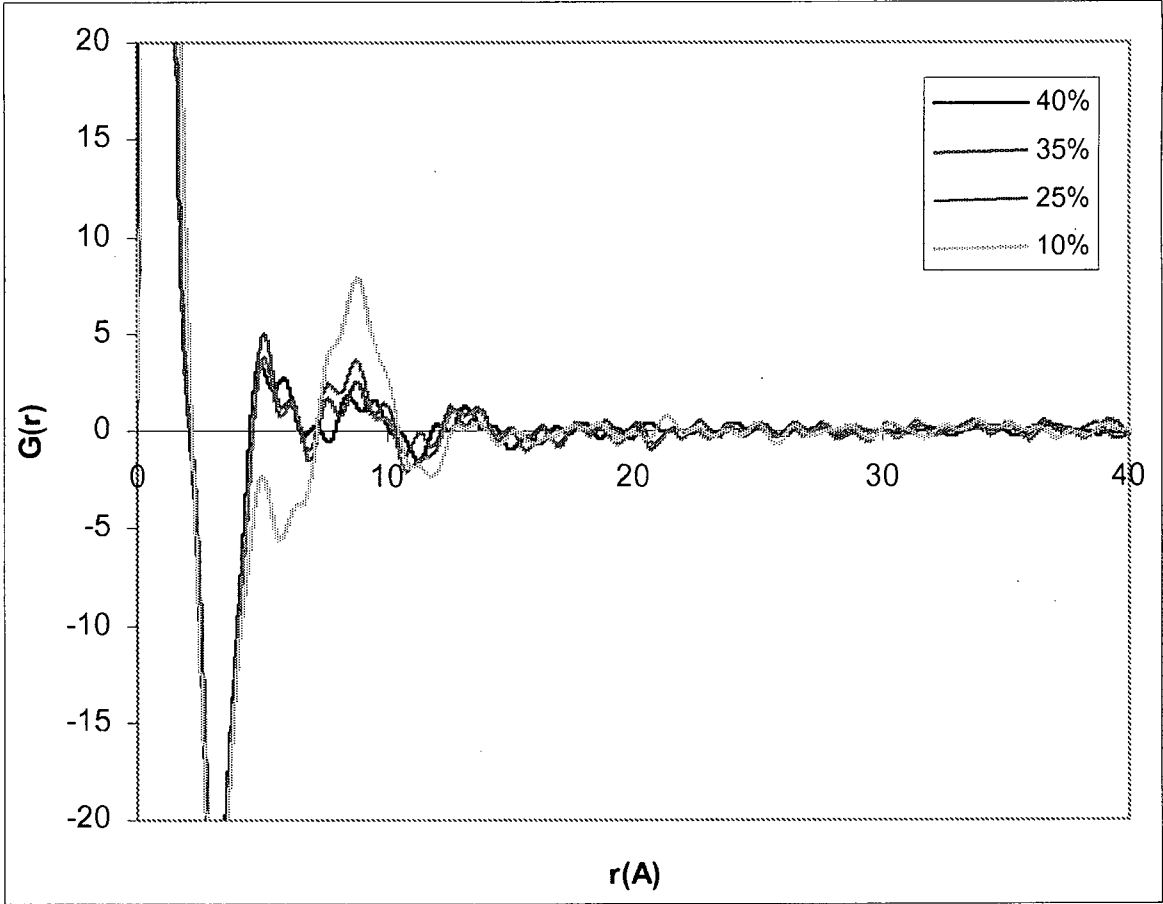


Figure 6

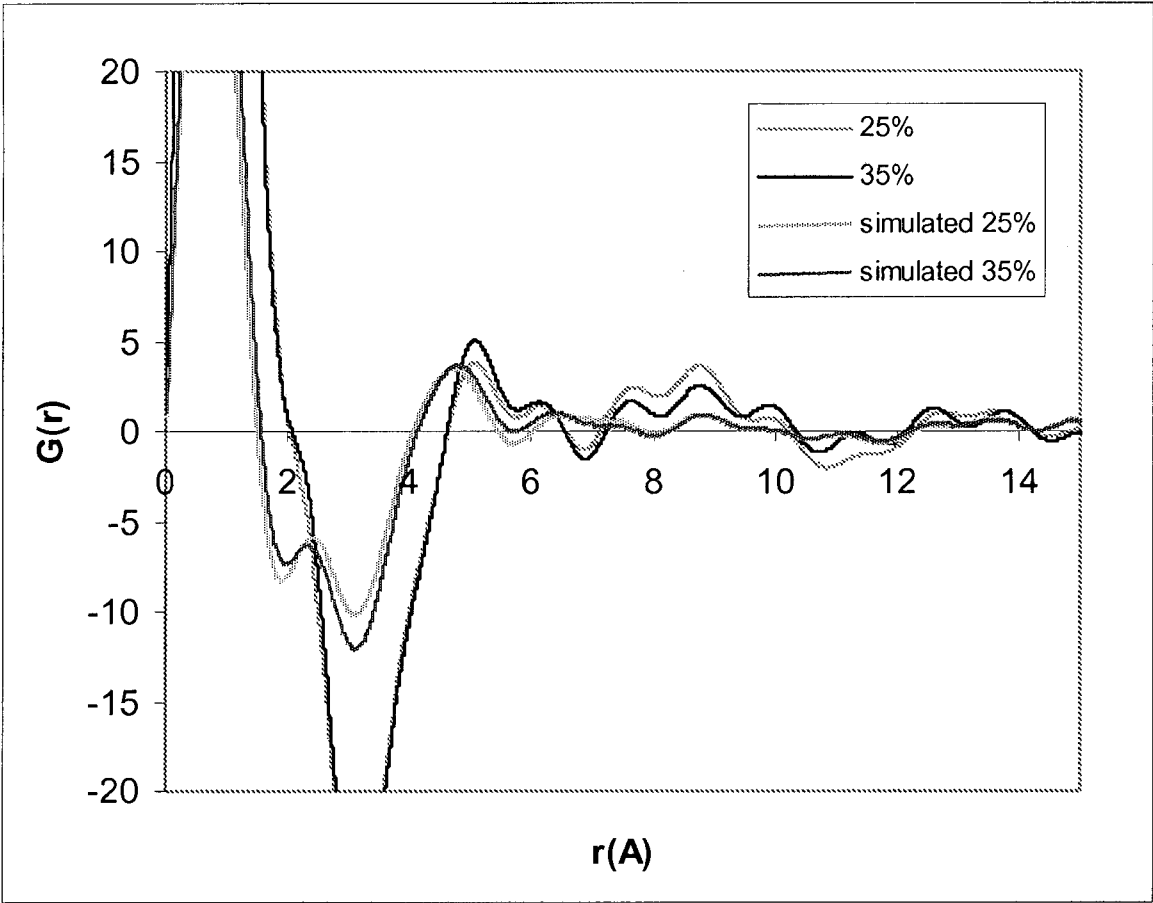


Figure 7

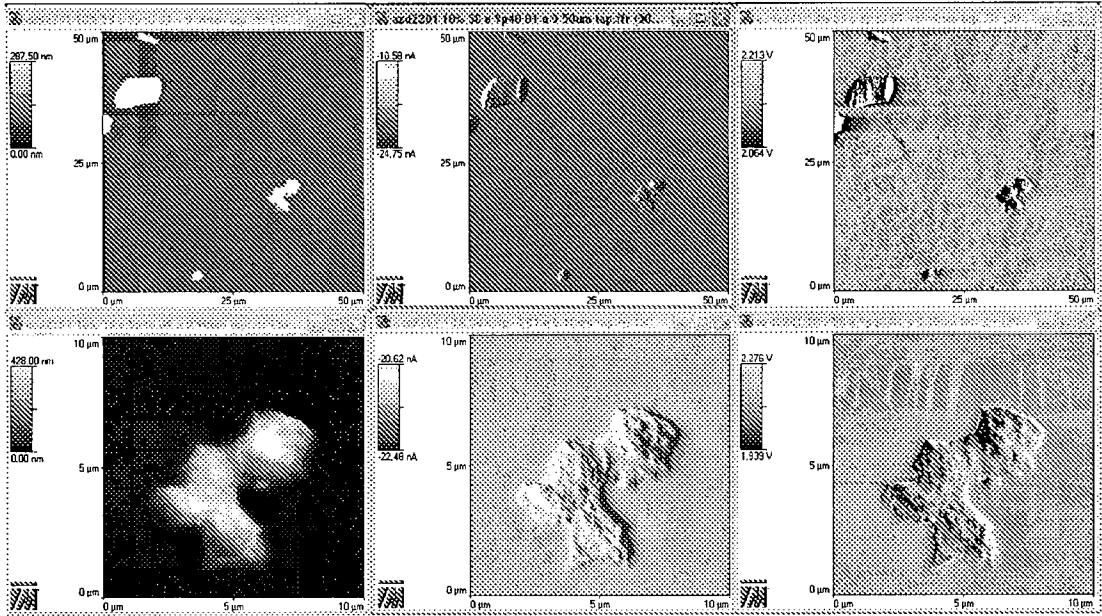


Figure 8

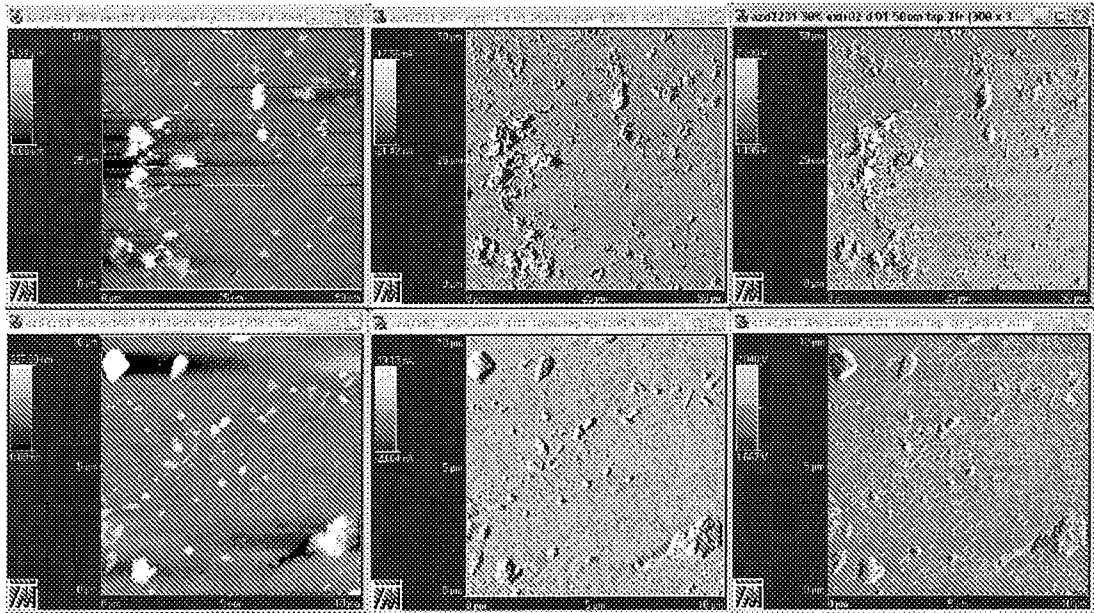
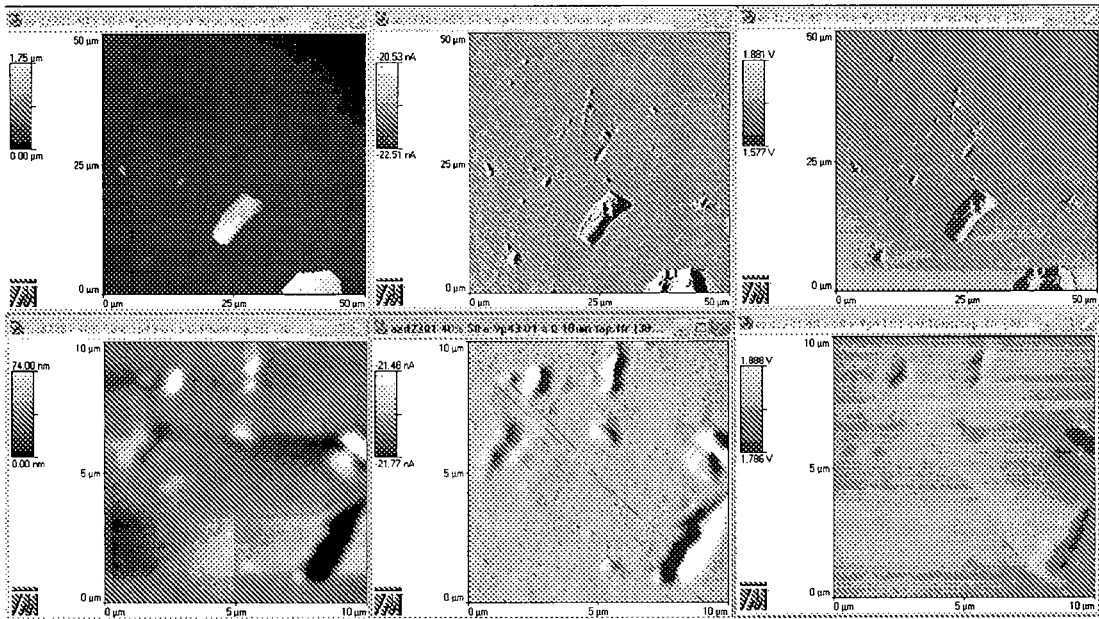


Figure 9



11/30

Figure 11

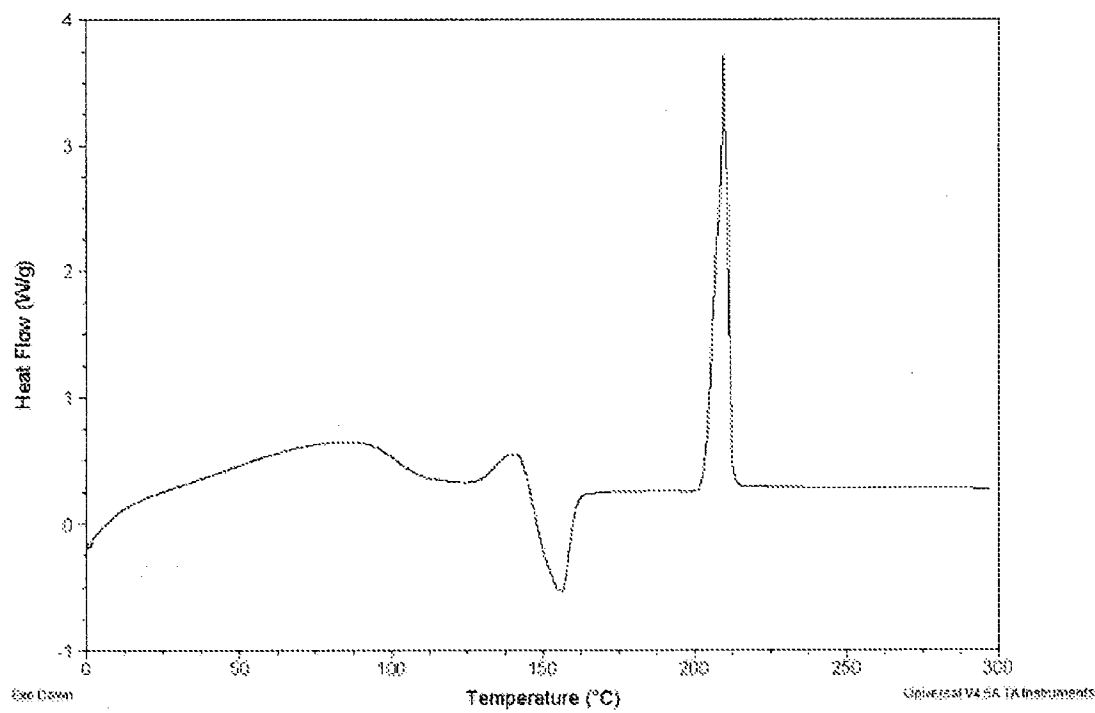


Figure 13

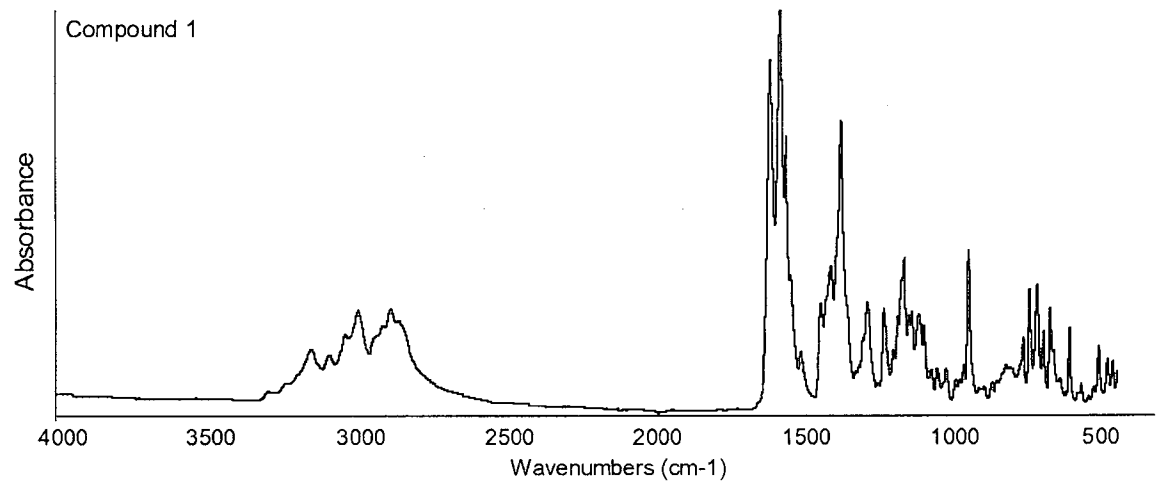


Figure 14

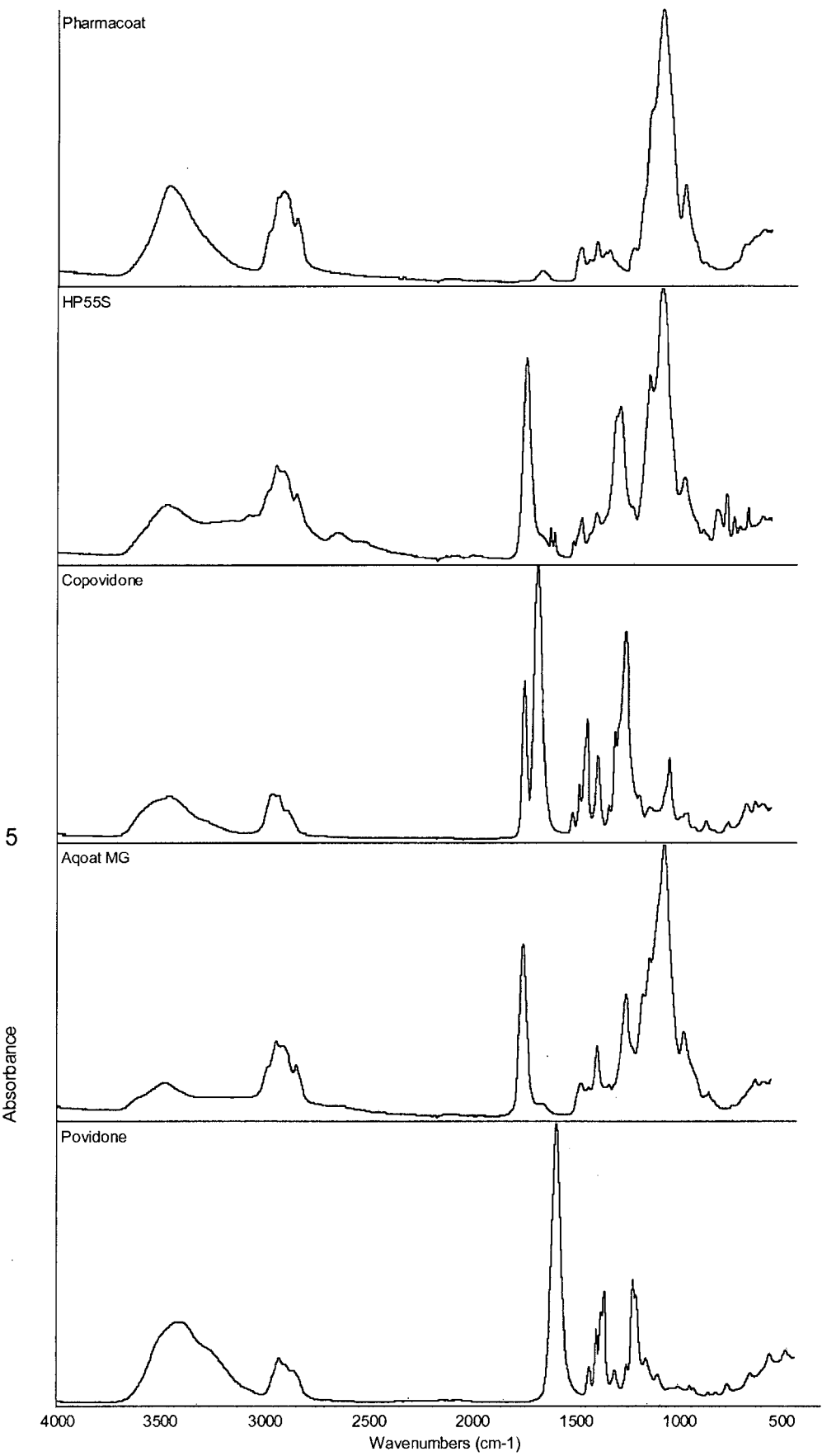
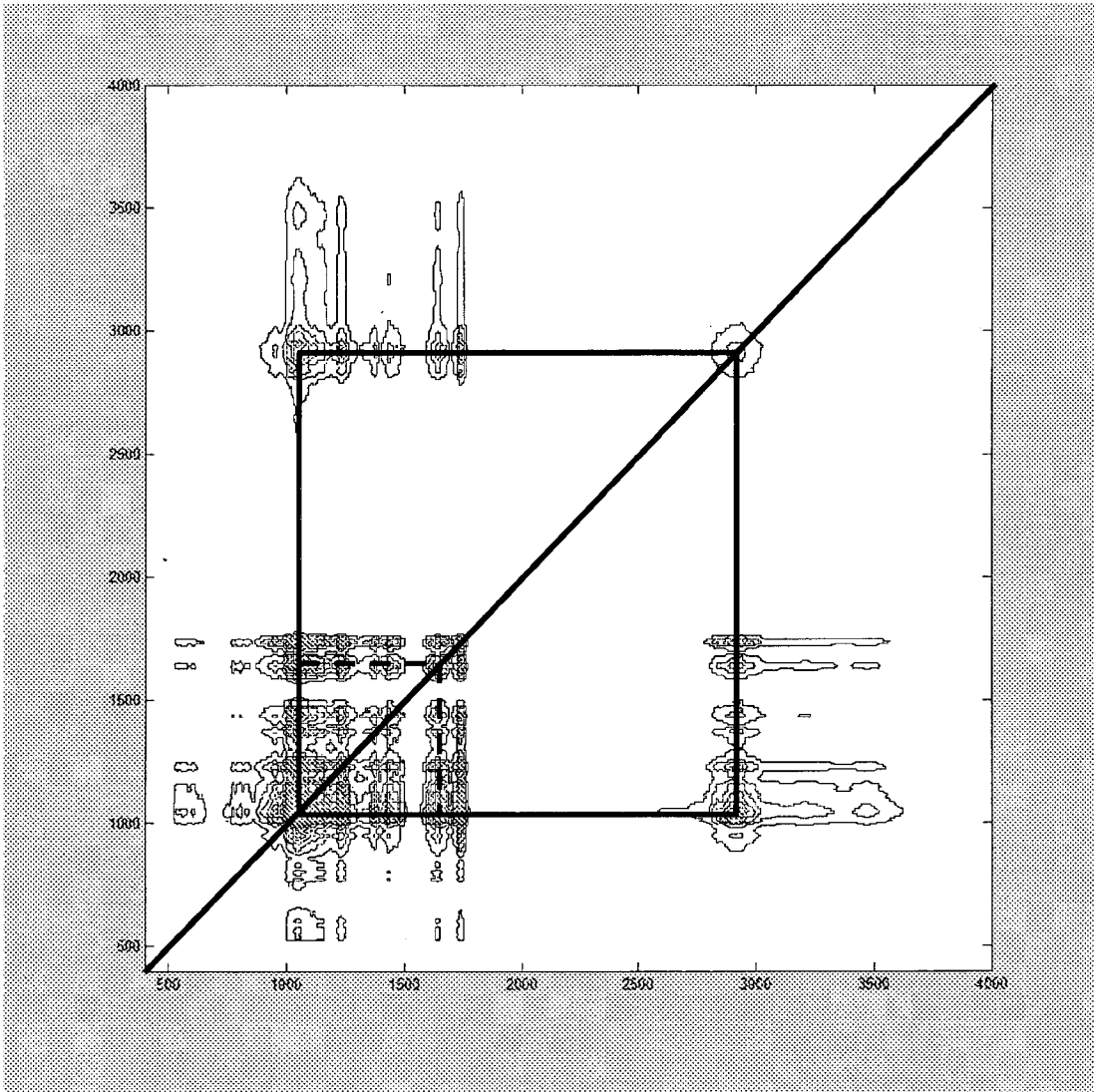


Figure 15



Key:

- Correlation square for cross peak at 1050 cm⁻¹, 1650 cm⁻¹
- Correlation square for cross peak at 1050 cm⁻¹, 2700 cm⁻¹

Figure 16

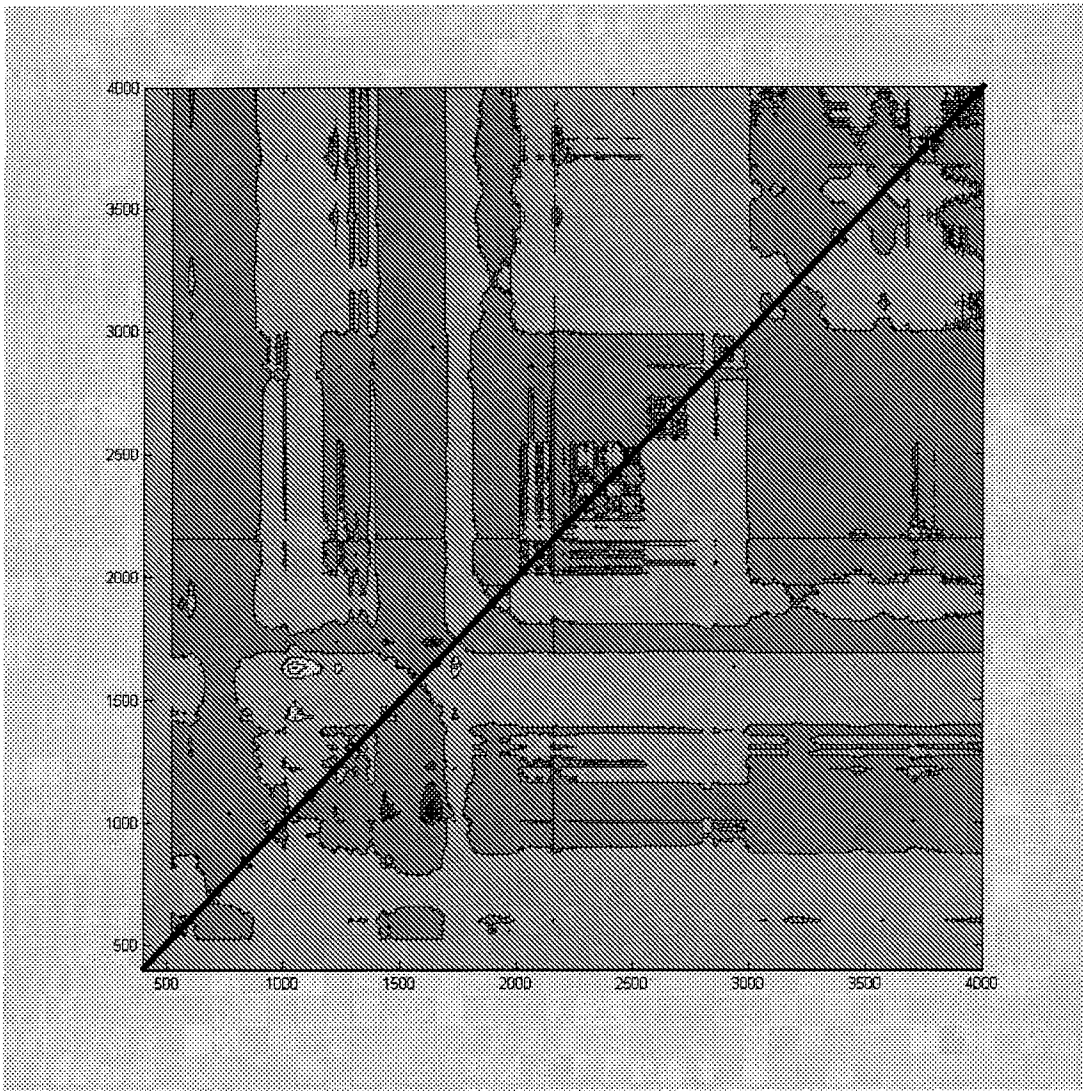


Figure 17

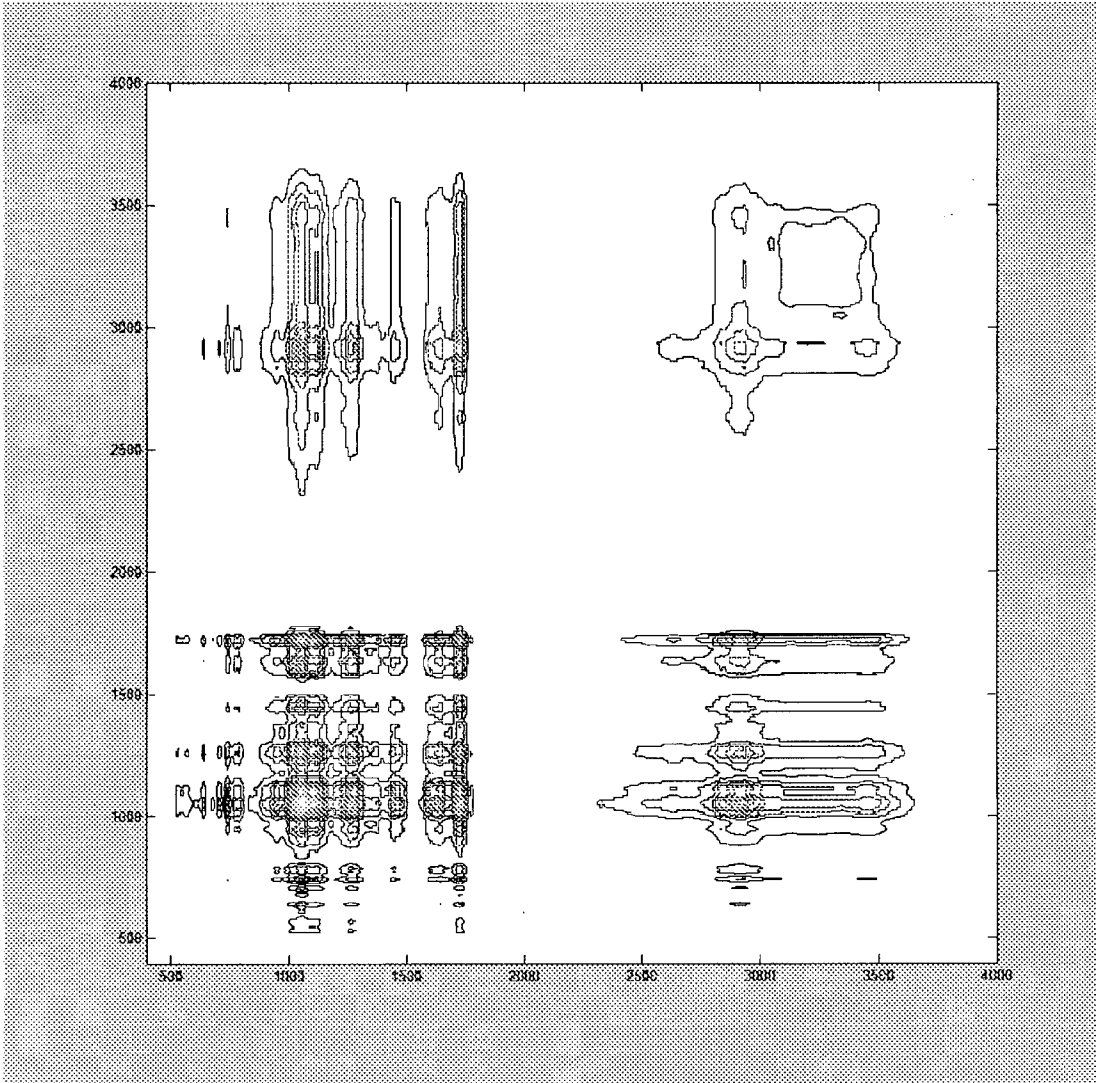


Figure 18

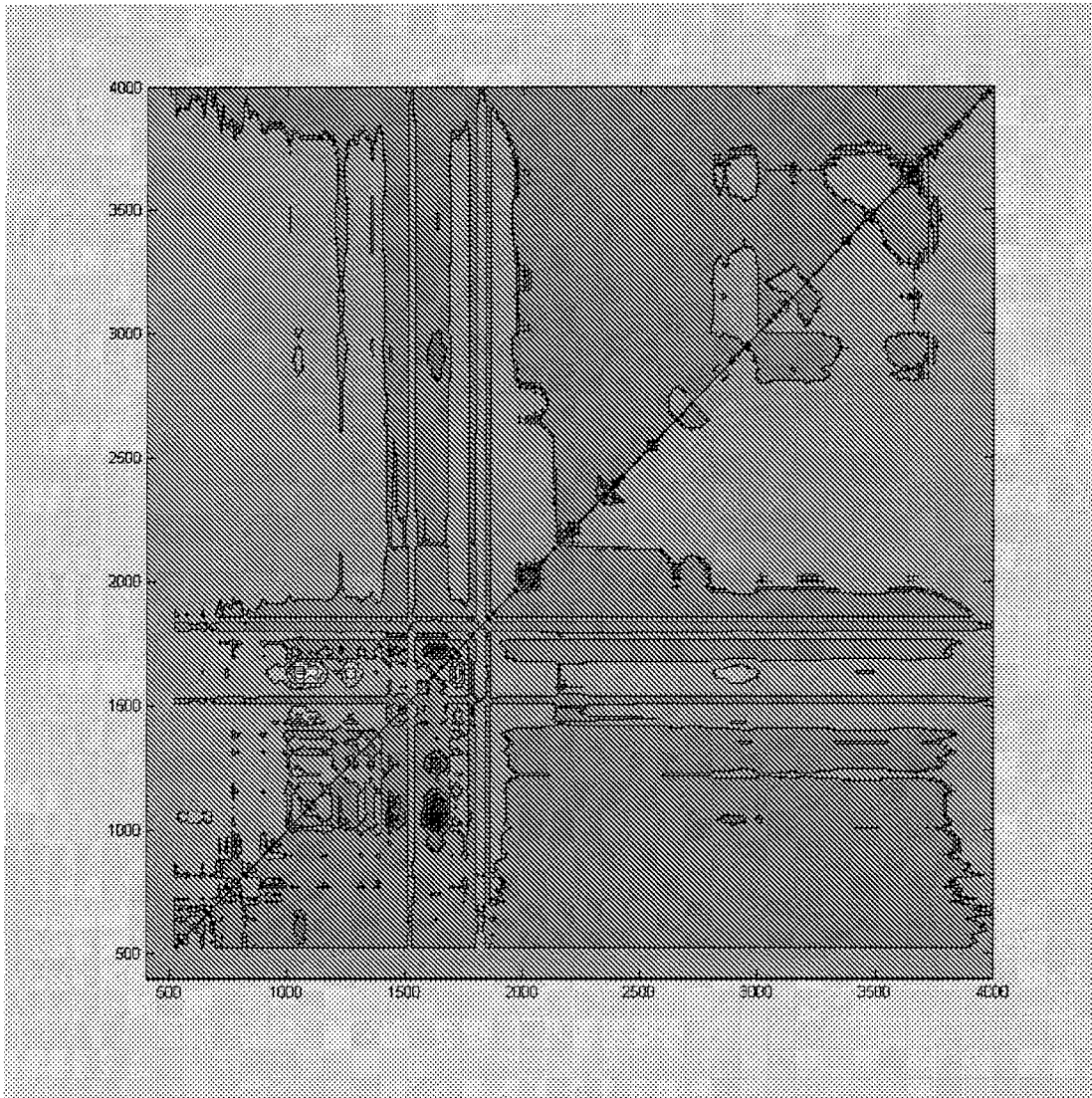


Figure 19

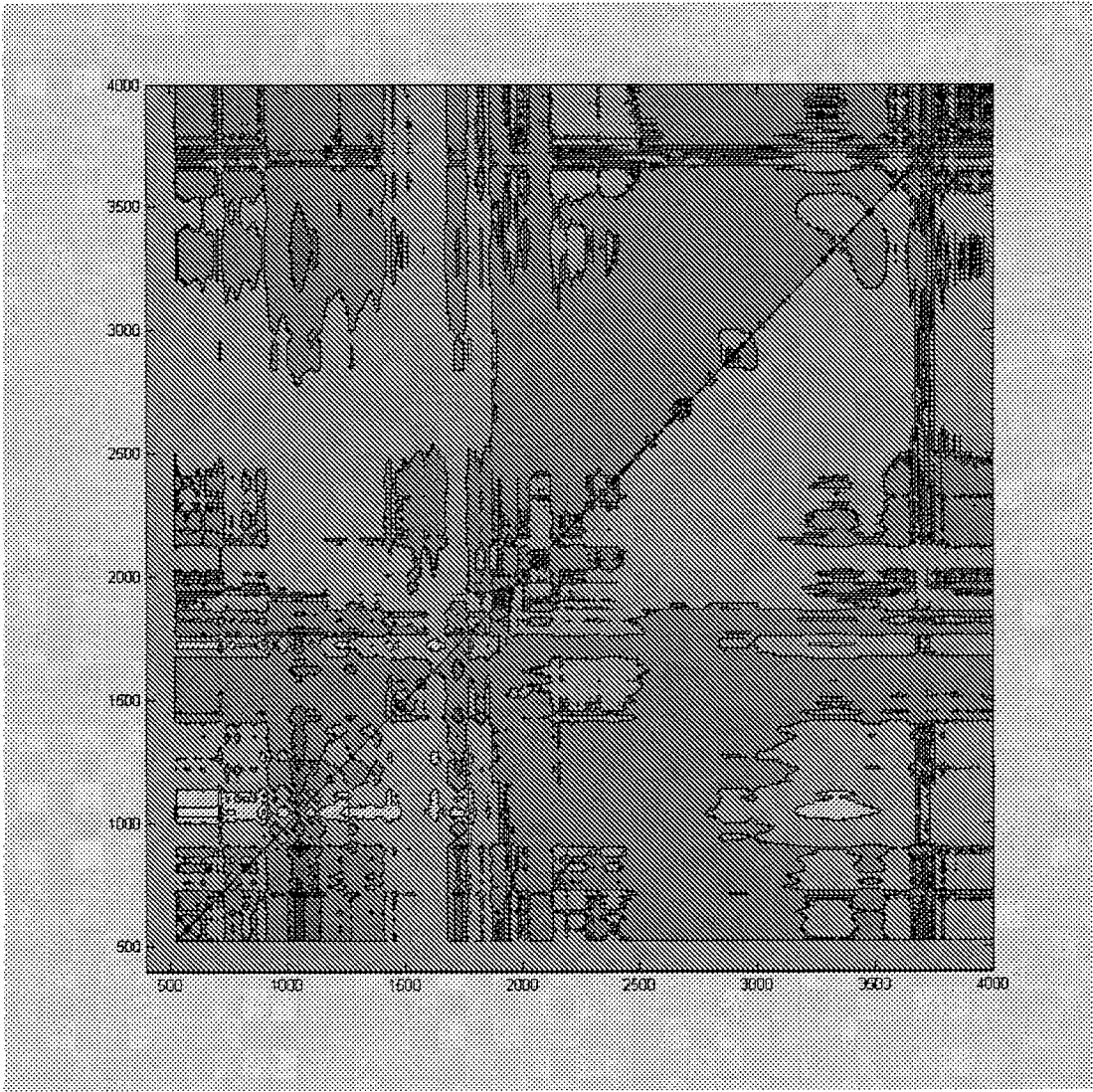


Figure 20

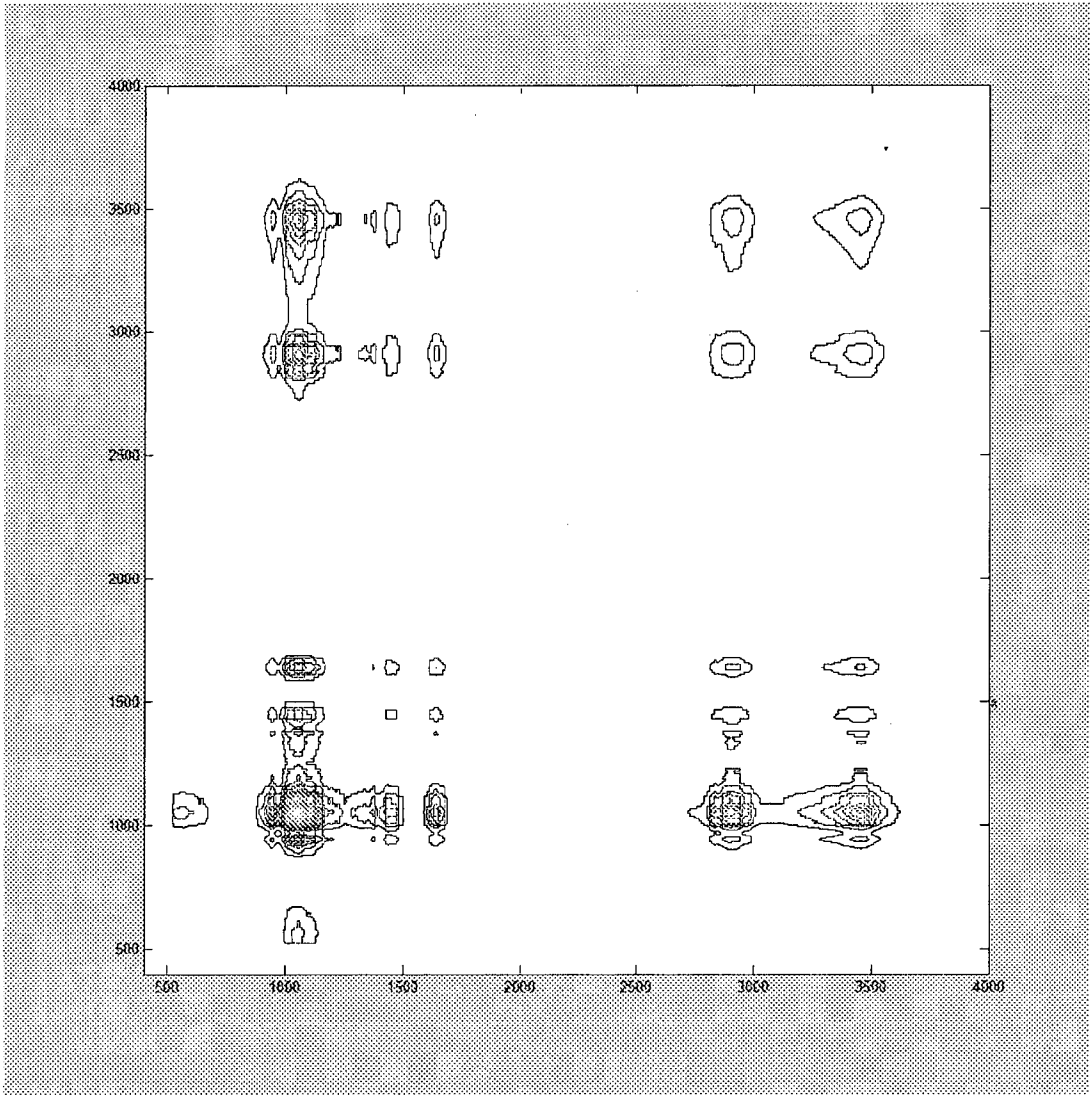


Figure 21

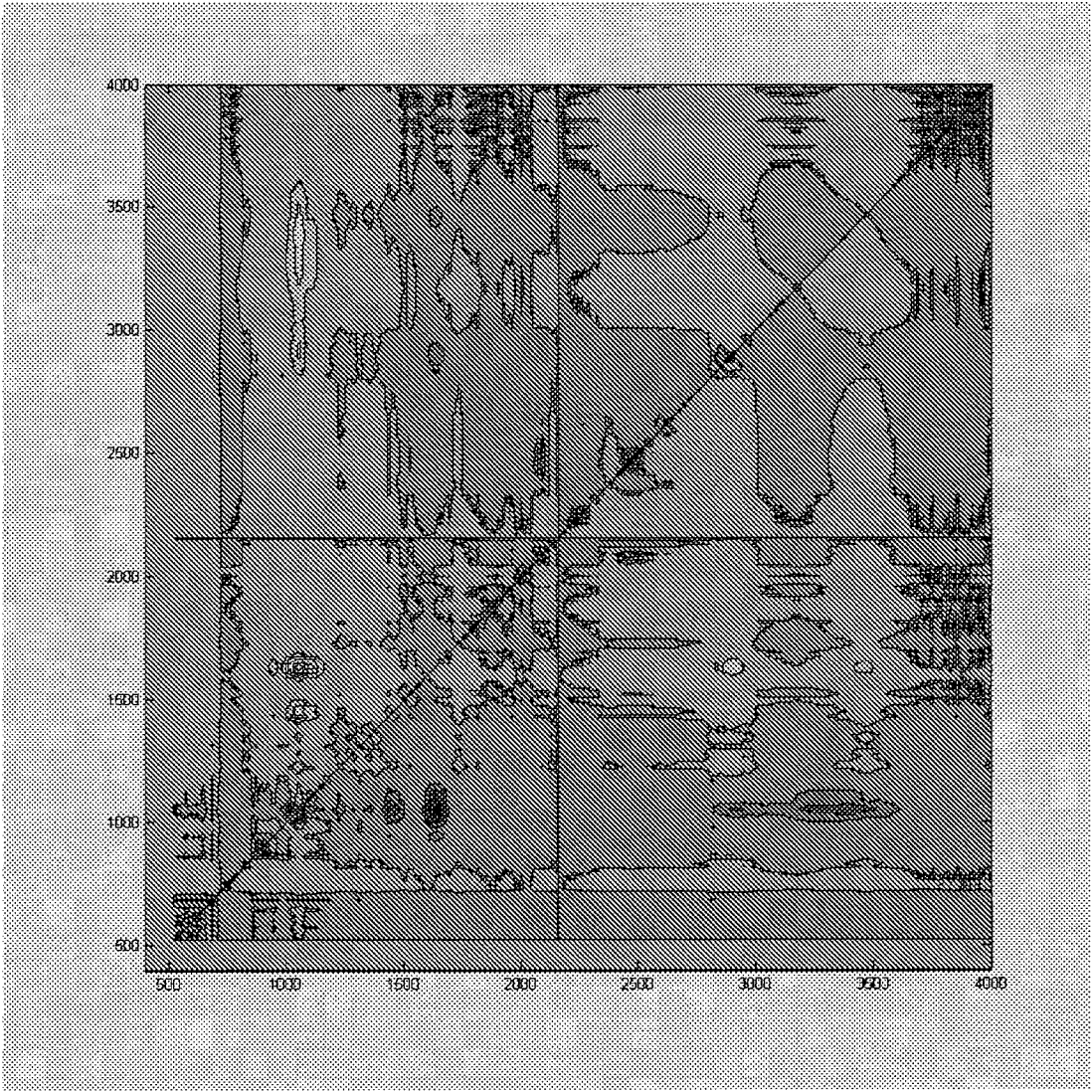


Figure 22

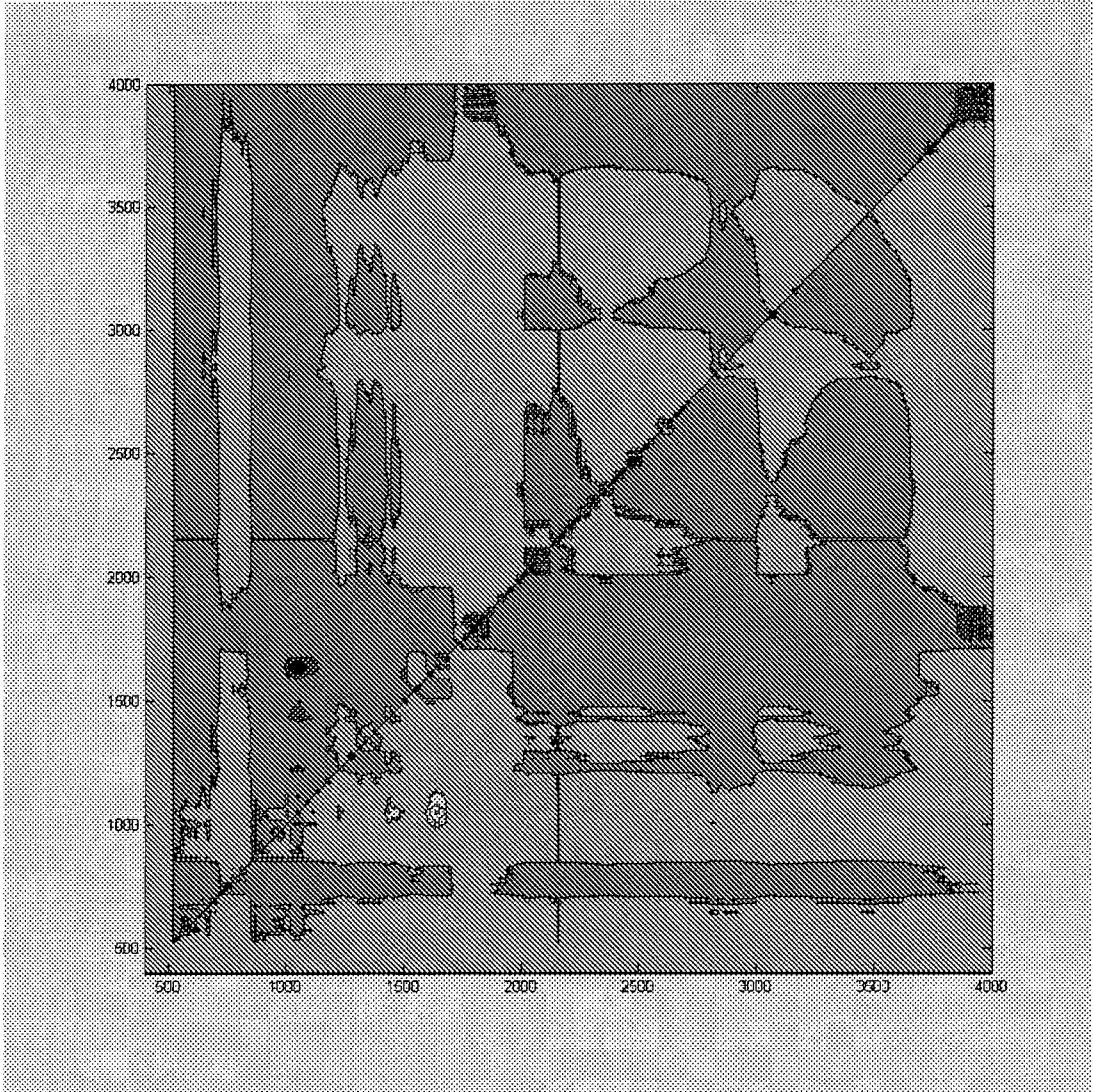


Figure 23

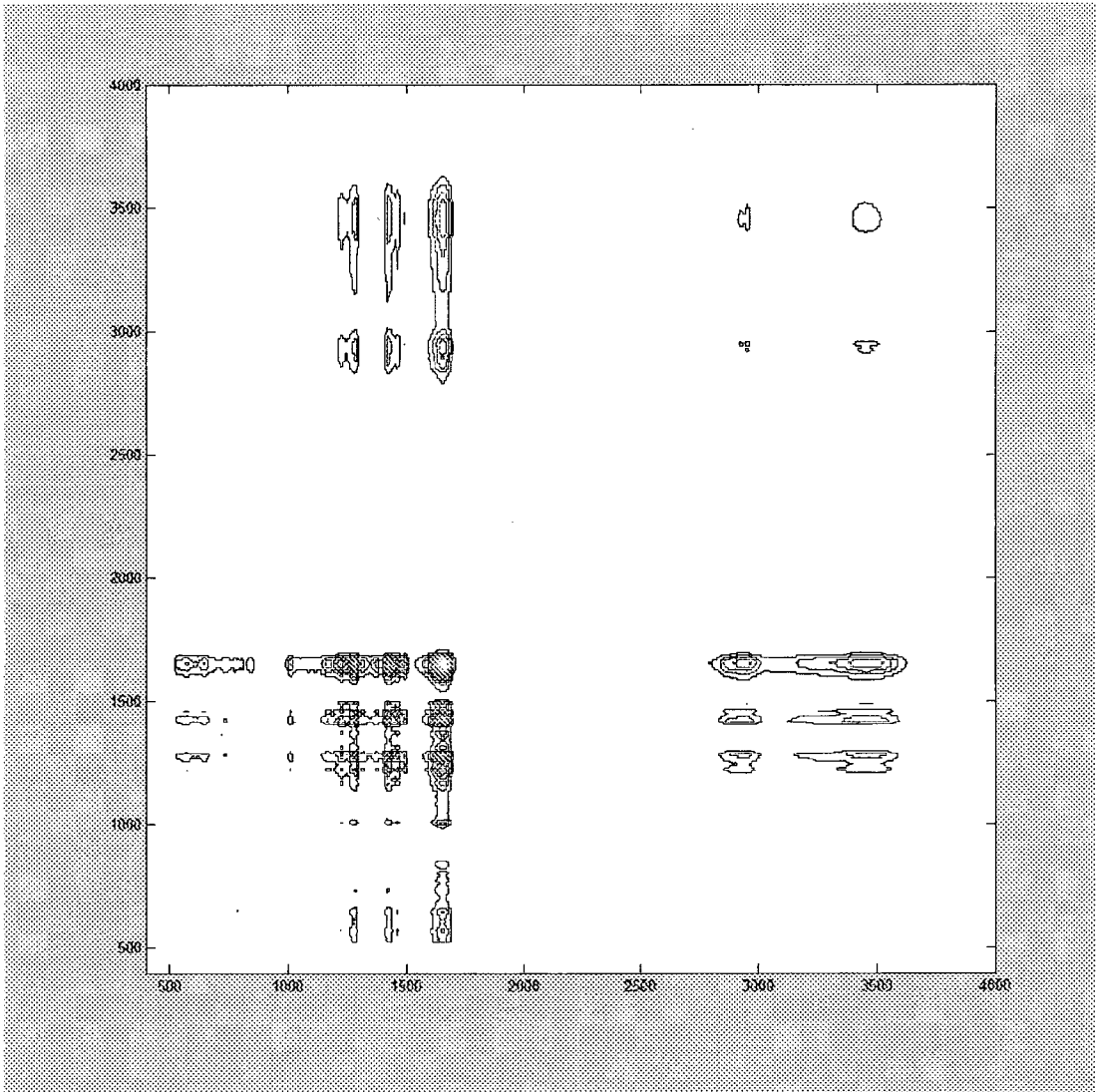


Figure 24

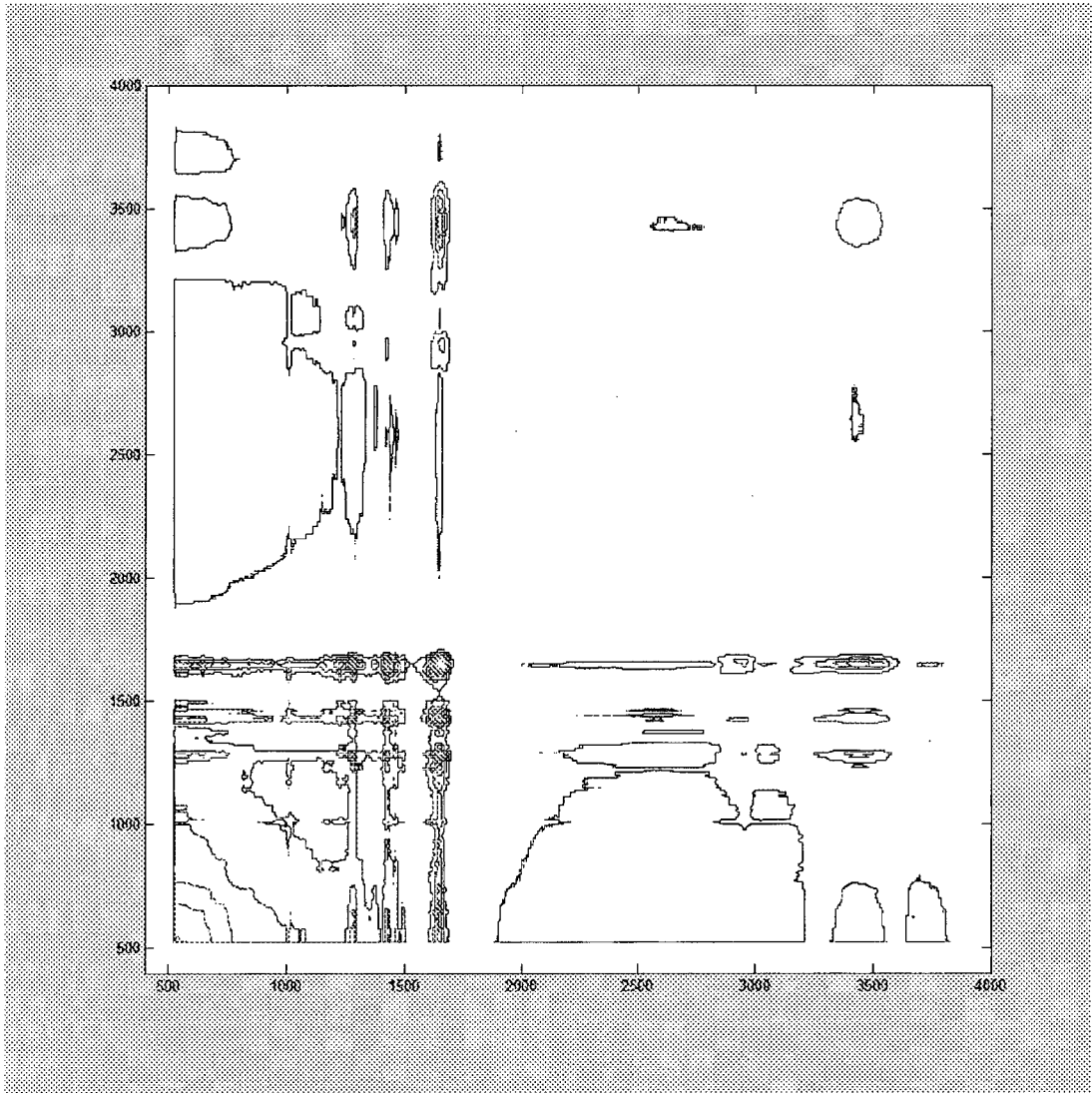


Figure 25

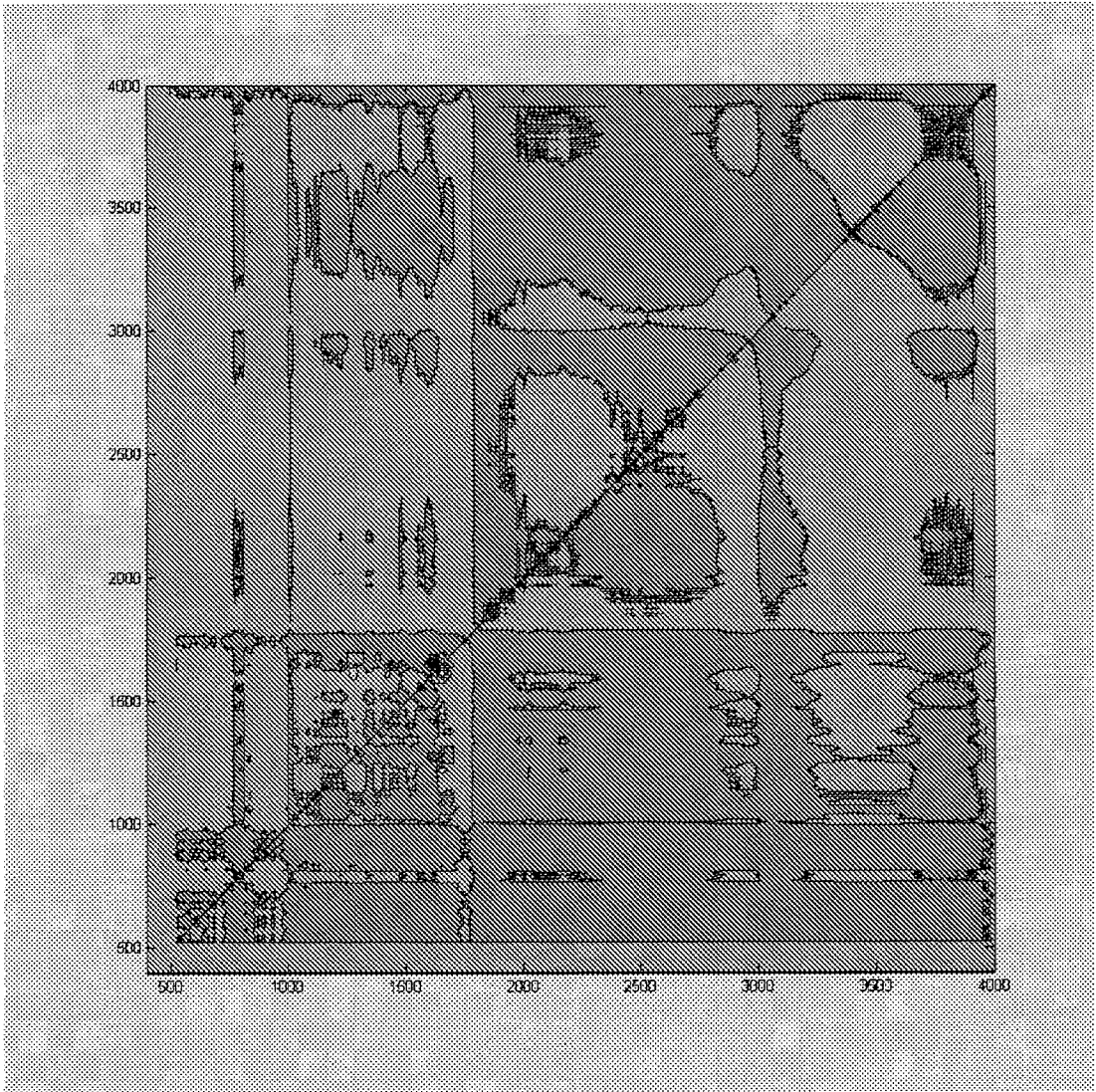


Figure 26

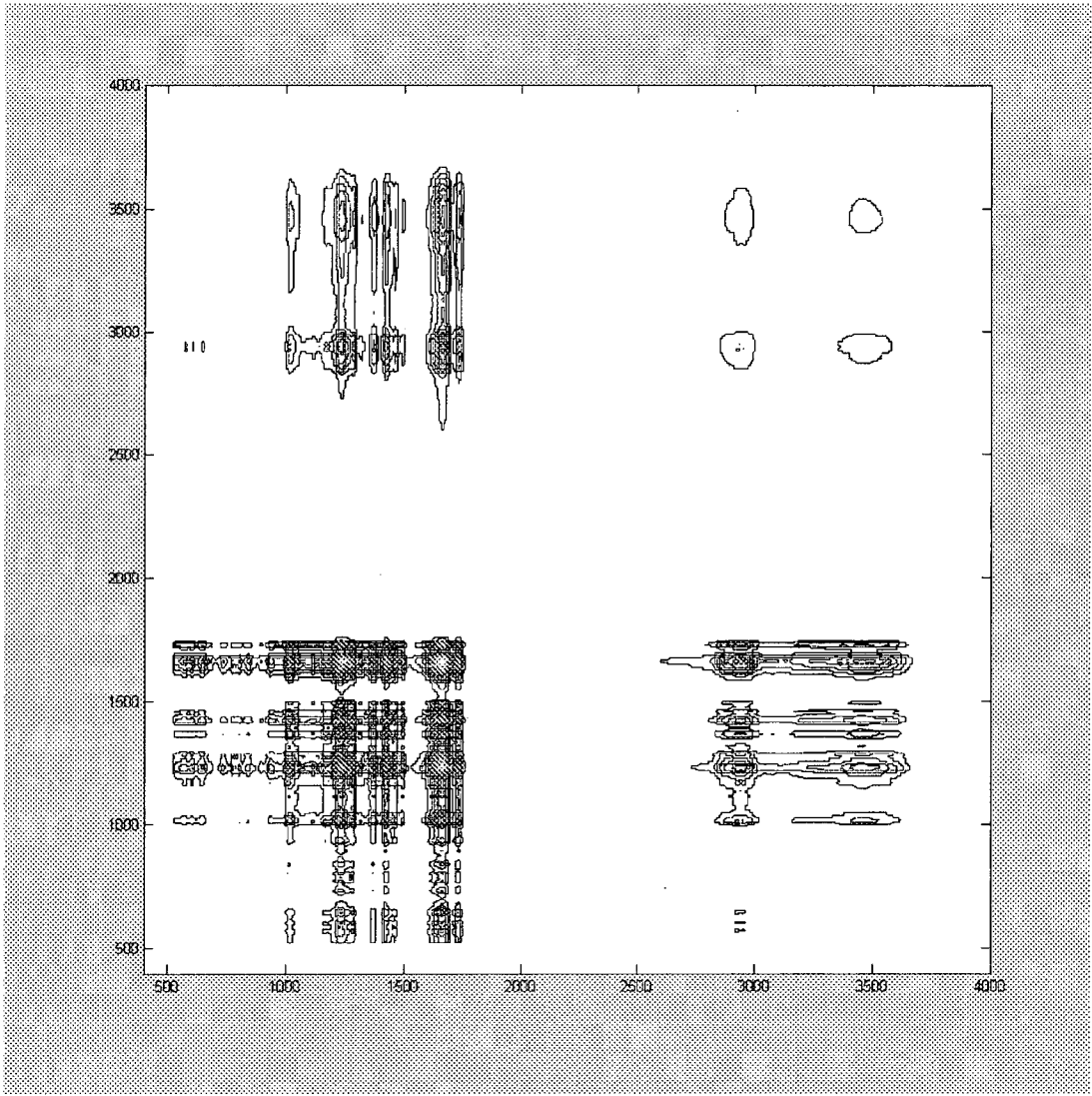


Figure 27

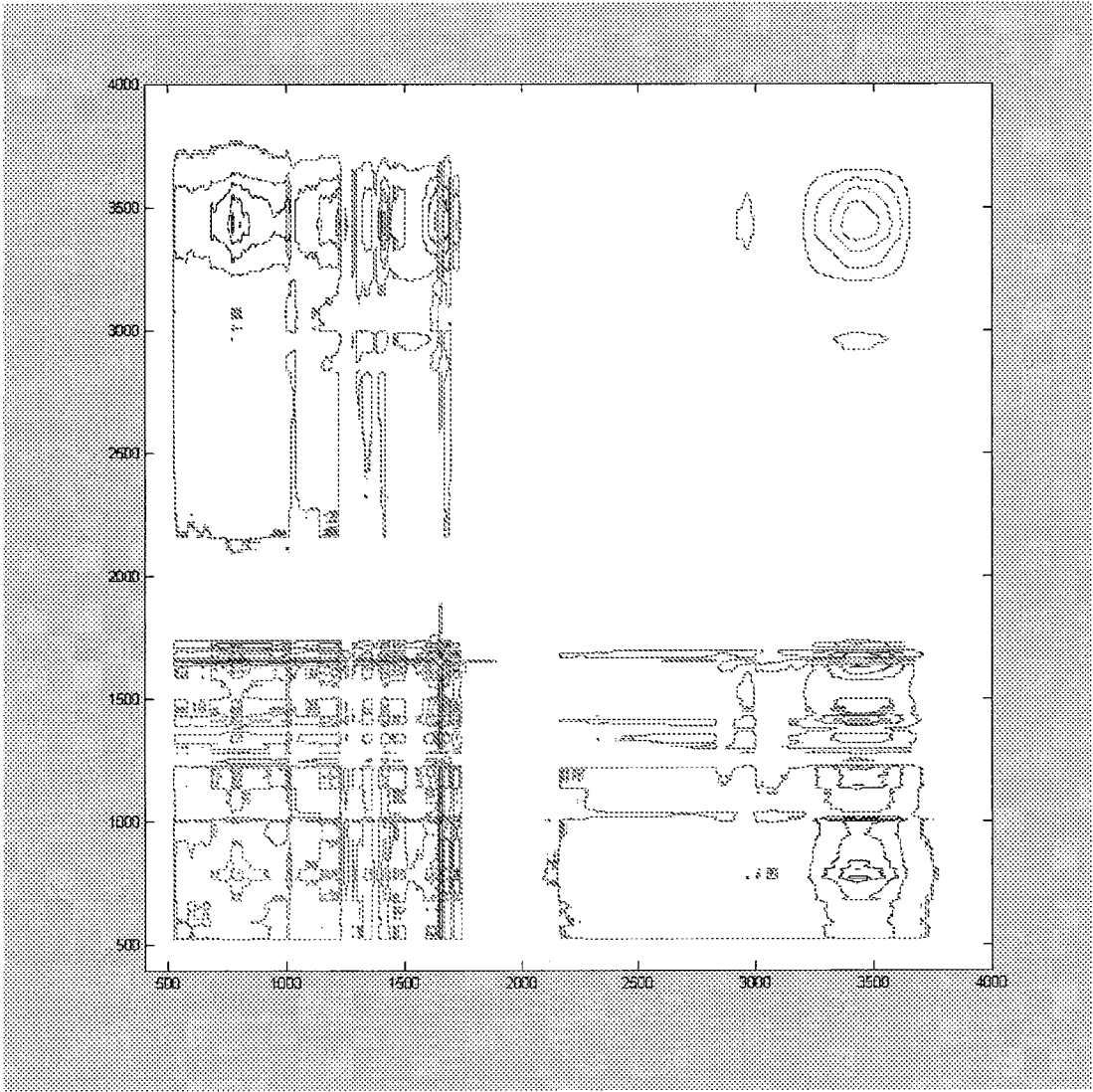


Figure 28

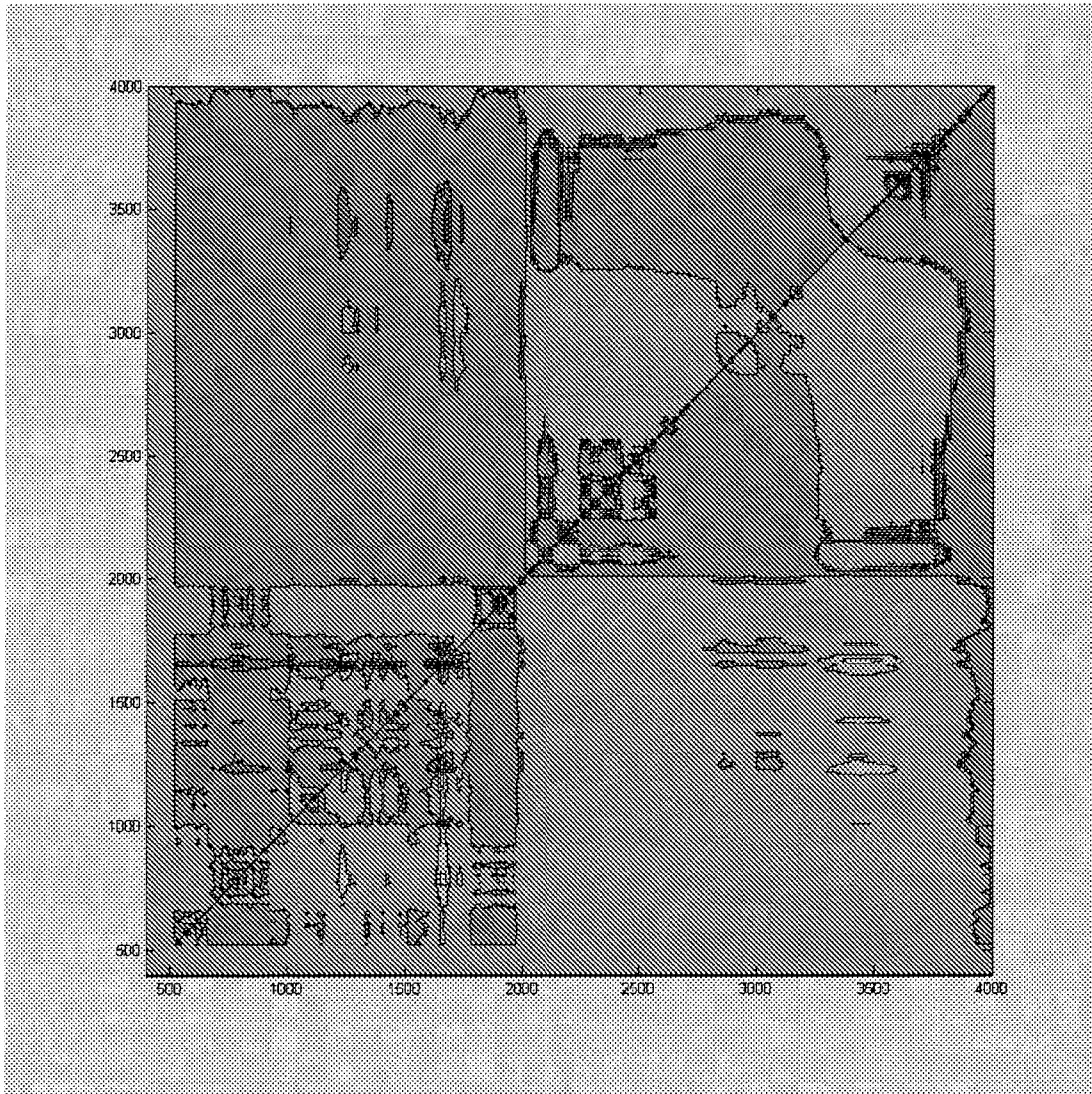
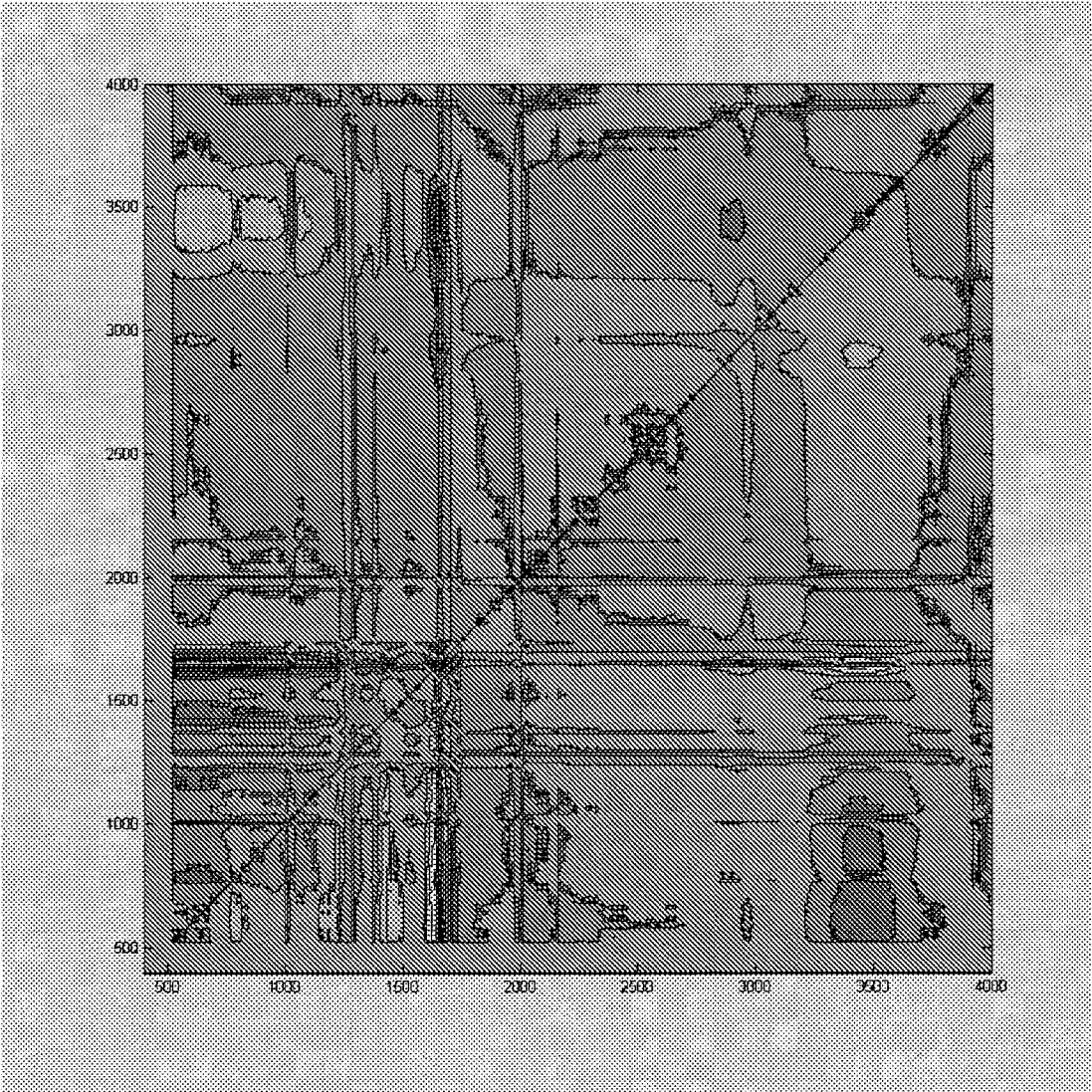


Figure 29



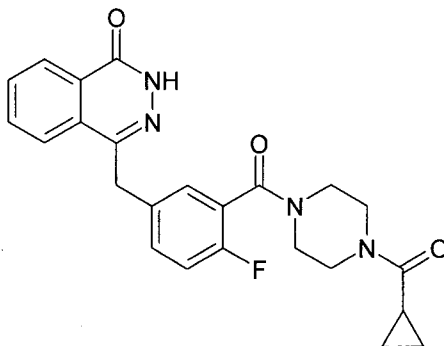
FORMULACIÓN FARMACÉUTICA 514

Ciertas realizaciones de la invención divulgadas aquí se hicieron bajo un acuerdo de investigación conjunto entre Abbott GMBH & Co.KG y AstraZeneca UK Ltd.

La presente invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas con mayor
5 biodisponibilidad y/o estabilidad y/o carga de fármaco, a procesos para preparar esas nuevas
composiciones farmacéuticas y a sus usos para el tratamiento del cáncer, ya sea como un
único agente o en combinación con otras terapias.

En particular, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que
contiene 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-
10 ona en una dispersión sólida con un polímero de matriz que tiene baja higroscopicidad y
elevada temperatura de ablandamiento. Un polímero de matriz particularmente adecuado es la
copovidona. La invención también se refiere a una dosis farmacéutica diaria de 4-[3-(4-
ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona provista por
dicha formulación. Además, la invención se refiere al uso de copovidona en una composición
15 en dispersión sólida con 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-
2H-ftalazin-1-ona para aumentar la biodisponibilidad y/o la estabilidad de la 4-[3-(4-
ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona, o para tratar
el cáncer en un paciente.

La 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-
20 ona (compuesto 1), que tiene la estructura siguiente:



se divulga y ejemplifica en la solicitud de patente internacional N° WO 2004/080976,
25 (compuesto 168). Es un inhibidor de la poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP) en la actualidad
utilizado en ensayos clínicos para tratar cánceres, como el cáncer de mama y de ovario.

De acuerdo con WO2005/012524 y WO2005/053662, los compuestos inhibidores de PARP, como 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona, son particularmente eficaces para tratar cánceres cuyas células son defectuosas en la vía de reparación de la rotura de la doble cadena (RDC) del ADN mediante

5 recombinación homóloga (RH). Los genes BRCA1 (NM_007295) y BRCA 2 (NM_000059) del cáncer hereditario de mama/ovario son sólo 2 de las muchas proteínas de la vía de reparación de RDC del ADN mediante RH. Otros integrantes de la vía de reparación de RDC del ADN mediante RH incluyen: ATM (NM_000051), ATR (NM_001184), DSS1 (U41515), RPA 1 (NM_002945.2), RPA 2 (NM_00294.6), RPA 3 (NM_002974.3), RPA 4
10 (NM_013347.1), Chk1 (NM_001274.2), Chk2 (096017 GI:6685284), RAD51 (NM_002875), RAD51L1 (NM_002877), RAD51c (NM_002876), RAD51L3 (NM_002878), DMC1 (NM_007068), XRCC2 (NM_005431), XRCC3 (NM_05432), RAD52 (NM_002879), RAD54L (NM_003579), RAD54B (NM_012415), RAD50 (NM_005732), MRE11A (NM_005590) y NBS1 (NM_002485). De este modo, por ejemplo, los cánceres de mama u
15 ovario que son BRCA1+ y/o BRCA2+ podrían ser mucho más sensibles al tratamiento con un compuesto inhibidor de PARP, que los cánceres sin defectos en la vía de reparación de la rotura de la doble cadena (RDC) del ADN mediante recombinación homóloga (RH); permitiendo posiblemente un tratamiento monoterápico eficaz, y/o un tratamiento a dosis más bajas con menos efectos colaterales concomitantes o de menor intensidad.

20 La 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona (compuesto 1) es un compuesto ácido débil con un pKa de aproximadamente 12,5 (porción ftalazinona). Es esencialmente neutra en todo el rango de pH fisiológico. Se midió que la solubilidad acuosa de equilibrio del compuesto 1 era de alrededor de 0,10 mg/mL en todo el rango de tampones acuosos (pH 1-9); esta solubilidad aumenta hasta 0,12-0,20 mg/mL
25 en medios gastrointestinales reales y simulados siendo la solubilidad más alta de 0,20 mg/mL en el líquido intestinal luego de una ingesta (consulte el ejemplo 1.1).

Se determinó que el compuesto 1 era moderadamente permeable, en comparación con el marcador de alta permeabilidad propranolol, cuando se lo investigó usando una línea celular Caco-2. El valor de Caco-2 Papp fue de $3,67 \times 10^{-6}$ cm/s, que equivale a un valor de
30 Peff humano de $1,4 \times 10^{-4}$ cm/s. El compuesto 1 está en el límite de poco soluble en términos de formulación de fármacos siendo clase 4 tentativa (a dosis por encima de 25 mg) en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) basado en esos valores de solubilidad y permeabilidad (consulte el Ejemplo 1).

Las predicciones acerca de la biodisponibilidad del compuesto 1, basadas en las mediciones de solubilidad y permeabilidad, sugieren que un comprimido de liberación inmediata (LI) sería adecuado para el compuesto 1. En efecto, compuestos con solubilidad, permeabilidad y rango de dosis similares, fueron formulados con éxito como comprimidos de LI (por ej. consulte Kasim et al. "Molecular properties of WHO essential drugs and provision of biopharmaceutics classification." *Molecular Pharmaceutics*. 1(1):85-96, 2004). Sin embargo cuando se los probó en perros, la exposición luego de la administración de un comprimido de LI convencional fue mucho menor que la esperada (consulte el Ejemplo 6; Figura 30).

La biodisponibilidad oral de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona para un paciente depende en cierta medida de la velocidad de disolución y la solubilidad del fármaco en el tracto digestivo. Se puede evaluar la biodisponibilidad de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona para una serie de formulaciones determinando el área bajo la curva (ABC) de una gráfica de concentración plasmática de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en función del tiempo transcurrido desde la administración de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona.

Los inventores fueron capaces de encarar la poca solubilidad de un comprimido de LI del compuesto 1 elaborando una formulación lipídica (Gelucire™ 44-14), y esta formulación se utilizó en ensayos clínicos de fase I y II. Sin embargo, con una carga alta de fármaco (>10%), se observó una menor exposición de la formulación lipídica (consulte el Ejemplo 6 y la Figura 13). Por lo tanto, sólo se hizo evidente un posible problema con la formulación lipídica de gelucire durante los estudios realizados de aumento de dosis que apuntaban a determinar la dosis máxima tolerada y, de ese modo, predecir la posible dosis terapéutica. Se comprendió que si la dosis terapéutica era de 400 mg, se debía administrar una formulación de Gelucire™ 44-14 con 10% de carga de fármaco como 16 cápsulas de tamaño 0. Esto no sólo presentaría problemas con el cumplimiento por parte del paciente, también tendría consecuencias comerciales, por ejemplo aumento de los costos de fabricación, acondicionamiento y transporte, etc.

En caso de que 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona fuera necesaria en dosis diarias superiores a 50 mg ó 100 mg, (de hecho se

están probando dosis tan altas como 400 mg dos veces al día en ensayos clínicos), sería deseable encontrar una formulación de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona con mayor biodisponibilidad y una formulación que permitiera lograr una carga de fármaco suficiente para que se pudiera administrar mediante un
5 número de unidades manejable (por ejemplo, menos de 4 por día).

Dicho aumento de la biodisponibilidad podría ser útil para permitir una reducción en la dosis diaria de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona necesaria para lograr una exposición biológica semejante a la observada con
10 una formulación convencional, por ejemplo, un comprimido convencional de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona de LI.

Por consiguiente, existe el deseo de encontrar una formulación de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona con mayor biodisponibilidad y carga de fármaco con respecto a una formulación en comprimidos de LI
15 convencional, idealmente una formulación con una biodisponibilidad buscada de alrededor de 90% (con respecto a una solución intravenosa), y una formulación que permita una suficiente carga de fármaco para reducir la cantidad de unidades que es necesario tomar cada vez, por ejemplo menos de 4 unidades e idealmente una o dos unidades.

La presente invención apunta a proporcionar una formulación de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona que reduzca al
20 mínimo el tamaño y/o la cantidad de comprimidos o cápsulas necesarios para la dosis terapéuticamente eficaz, idealmente a menos de 4 unidades, preferentemente solo a una o dos unidades.

Con respecto al objetivo de aumentar el potencial terapéutico de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona, los inventores
25 buscaron aumentar el potencial terapéutico logrando un aumento en la biodisponibilidad de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en una formulación que permitiera una carga de fármaco suficientemente alta (por ejemplo, mayor de 10%). En diferentes realizaciones la carga de fármaco será de al menos 15%, 20%, 25%, 30%,
30 35%, 40%, 45%, 50%, 55% o 60%. Se apreciará que cuanto mayor sea la carga de fármaco mayor será la probabilidad de inestabilidad, de modo que aunque pueda ser factible generar una formulación con un 60% de carga de fármaco puede ser preferible adoptar una menor carga de fármaco para mantener la estabilidad.

De los diversos enfoques de formulación disponibles, los inventores descubrieron que las formulaciones en dispersión sólida con tipos particulares de polímeros eran un medio de encarar uno o más de los objetivos establecidos antes. Por otra parte, se descubrió sorprendentemente que las formulaciones en dispersión sólida de la invención aumentaban la biodisponibilidad del compuesto 1 en comparación con las formulación lipídica de gelucire.

En la actualidad los inventores descubrieron sorprendentemente que el potencial terapéutico de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona se puede aumentar formulando la 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en una dispersión sólida con un polímero de matriz que tenga baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento. Se encontró que el polímero de matriz copovidona era particularmente adecuado porque se podía usar en extrusión en fusión caliente sin necesidad de un plastificante y que proporcionaba un producto con una estabilidad aceptable, incluso con un 30% de carga de fármaco en el producto final (por ejemplo, un comprimido).

Sería deseable además, identificar un polímero de matriz adecuado que pudiera ser formulado en una dispersión sólida con el fármaco utilizando cualquiera de las técnicas de dispersión sólida disponibles sin necesidad de otros tensioactivos/plastificantes, ya que, como se apreciará, la presencia de ciertos excipientes extraños podría comprometer la estabilidad del compuesto 1 (por ejemplo, la capacidad de permanecer en forma amorfa).

Por consiguiente, en una realización la formulación en dispersión sólida de la invención no contiene un tensioactivo/plastificante.

De acuerdo con este primer aspecto de la invención se estipula una formulación farmacéutica que contiene un principio activo en dispersión sólida con un polímero de matriz, en la que el principio activo es 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona o una de sus sales o solvatos, y el polímero de matriz tiene baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento.

En una realización, el agente activo está presente en la formulación en forma amorfa estable. Cuando el agente activo está presente en la formulación en forma amorfa estable, la formulación puede estabilizar el agente activo en la formulación en la forma amorfa y puede reducir la conversión o reversión en otras formas.

En ciertas realizaciones será deseable que la sal o el solvato del compuesto 1 sea una sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

Como se usa aquí, "polímero" significa una macromolécula compuesta de unidades estructurales repetidas que se conectan mediante enlaces químicos covalentes. El término abarca polímeros lineales y ramificados, polímeros cíclicos como oligosacáridos cíclicos (inclusive ciclodextrinas), homopolímeros y copolímeros, ya sean de origen natural, sintético
5 o semisintético.

Como se usa aquí, la expresión "polímero de matriz" significa un material que tiene baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento que comprende un polímero o una mezcla de dos o más polímeros.

Como se usa aquí, "baja higroscopicidad" significa que tiene un contenido de agua de equilibrio < 10% a una humedad relativa del 50%, según se determina por la sorción dinámica de vapor (DVS, por sus siglas en inglés), divulgada en Bergren, M.S. Int. J. Pharm 103:103-114 (1994).
10

Como se usa aquí, "elevada temperatura de ablandamiento" significa que el material, en la forma "como se recibe" (es decir, sin haber sido expuesto a una humedad elevada) tiene una temperatura de transición vítrea (T_v) o un punto de fusión (P_f) > 100 °C, determinados por calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés). Los expertos apreciarán que la T_v es una medida apropiada para polímeros que están en estado amorfo o forma amorfa y que el P_f es una medida apropiada para polímeros que están en estado
15 cristalino o forma cristalina.
20

Los polímeros de matriz adecuados para usar en la invención incluyen: copovidona, ftalato de hipromelosa (ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, HPMCP), acetato succinato de hipromelosa (acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, HPMCAS), -2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPBCD), hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC), polimetacrilatos (poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo 1:1; poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo), 1:1), hidroxipropilcelulosa (HPC) y acetato ftalato de celulosa (CAP).
25

La copovidona es un copolímero aleatorio, lineal y sintético de N-vinil-2-pirrolidona (VP) y acetato de vinilo (VA) con la fórmula química $(C_6H_9NO)_m (C_4H_6O_2)_n$ en el que el contenido de VA es nominalmente 40% (pero puede variar, por ejemplo entre 35 y 41%). La
30 adición de acetato de vinilo a la cadena del polímero de vinilpirrolidona reduce la higroscopicidad y la temperatura de transición vítrea (T_v) del polímero con respecto a la Povidona (polivinilpirrolidona, homopolímero de PVP).

- 7 -

El valor K para la copovidona es entre 25 y 31, y puesto que el valor K se calcula a partir de la viscosidad cinemática de una solución acuosa al 1%, está relacionado con el peso molecular promedio del polímero. El peso molecular promedio (PM) varía entre ~24.000 y 30.000.

5 De acuerdo con un aspecto de la invención se estipula una formulación farmacéutica que contiene 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en una dispersión sólida con copovidona. En una realización la formulación farmacéutica es una adecuada para la administración vía mucosa a un paciente. Una vía particular de administración en las mucosas es la vía oral, por ejemplo un comprimido o una
10 cápsula, y similares.

La invención también estipula una dosis farmacéutica diaria de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona donde la dosis comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en una dispersión sólida con un polímero de
15 matriz que tiene baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento. En una realización el polímero de matriz es copovidona. En otra realización la formulación farmacéutica se puede administrar vía mucosa a un paciente.

En una realización particular, la cantidad terapéuticamente eficaz de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona está en el
20 rango de 10 a 1.000 mg, en otra realización la dosis comprende de 25 a 400 mg de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se estipula una formulación farmacéutica que contiene 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en una dispersión sólida con copovidona, y que contiene uno o más compuestos
25 adicionales útiles en el tratamiento del cáncer. En una realización la formulación farmacéutica es para administración vía mucosa a un paciente.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se estipula una composición farmacéutica oral que comprende una dispersión sólida amorfa que contiene un principio activo y al menos un polímero de matriz, en la que el polímero de matriz tiene baja higroscopicidad y elevada
30 temperatura de ablandamiento y en la que el principio activo es 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Otros aspectos de la invención se refieren al uso de un polímero de matriz que tiene baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento, como copovidona, en dispersión sólida con 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la

5 fabricación de un medicamento, particularmente para tratar el cáncer; y, a un método de tratamiento del cáncer que comprende la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación que contenga 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en dispersión sólida con un polímero de matriz
10 que tenga baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento, como copovidona. En dichos aspectos, el medicamento puede comprender entre 10 y 1.500 mg de compuesto 1, por ejemplo entre 10 y 1.000 mg y entre 25 y 400 mg.

Otros aspectos de la invención se refieren a un método para aumentar la biodisponibilidad del fármaco 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en un paciente que necesita dicho fármaco, que comprende
15 administrar a dicho paciente una formulación que contiene 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en una dispersión sólida con un polímero de matriz que tiene baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento; y, una dosis farmacéutica diaria de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona para tratar el cáncer en el paciente, donde la dosis comprende
20 10 a 1.000 mg de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en una dispersión sólida con un polímero de matriz que tiene baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento. En una realización particular de estos aspectos el polímero de matriz es copovidona.

25 De acuerdo con otro aspecto de la invención se estipula un método para producir una dispersión sólida amorfa de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona que comprende:

- (i) mezclar una cantidad adecuada de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona o de una de sus sales o solvatos
30 farmacéuticamente aceptables con una cantidad deseada de al menos un polímero de matriz, donde el polímero de matriz tiene baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento;
- (ii) aumentar la temperatura de la mezcla para producir una masa fundida; y

(iii) extruir la masa fundida para producir un producto sólido.

En el paso (iii) la masa fundida se debe extruir como un bastoncillo sólido que luego se puede procesar, por ejemplo mediante molienda, para producir un polvo adecuado para usar en una formulación farmacéutica. Como alternativa, la masa fundida se puede extruir en uno o más moldes. Dichos moldes pueden, por ejemplo, producir productos con forma como forma elíptica o de comprimido.

En el paso (ii) la masa fundida se podría producir aplicando calentamiento térmico y/o tensión mecánica.

De acuerdo con los diversos aspectos de la invención una relación en peso particular 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona:polímero de matriz es entre 1:0,25 y 1:10. Más preferentemente el límite inferior del rango es $1 \geq 4$, 1:5 ó 1:7. Preferentemente, el límite superior de este rango es $1 \leq 2$, 1:1, 1:0,5 ó 1:0,3. Las relaciones adecuadas son 1:2, 1:3 y 1:4. En una realización, el rango es $1 \geq 2$ a 1:10. En otra realización, la dispersión sólida incluye un tensioactivo y/o un plastificante.

Más adelante se tratan los tensioactivos y plastificantes.

Como se usa aquí, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la dosis del fármaco que proporciona la respuesta farmacológica específica para la cual se administra el fármaco en una cantidad significativa de sujetos que necesitan dicho tratamiento. Se enfatiza que una cantidad terapéuticamente eficaz de un fármaco que se administra a un paciente particular en una instancia particular no siempre será eficaz para tratar las afecciones/enfermedades descritas aquí, aunque dicha dosis sea considerada como terapéuticamente eficaz por los expertos. A modo de ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona podría ser 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg o 750 mg una o dos veces por día.

Las formulaciones en dispersión sólida de la invención tienen mayor biodisponibilidad y mayor potencial de carga de fármaco y por lo tanto es probable que requieran menos unidades de dosificación en comparación con las formulaciones convencionales/de liberación inmediata de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona.

Un aspecto de la invención estipula una dosis farmacéutica diaria de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona para el tratamiento del cáncer en un paciente, donde la dosis comprende 10 a 1.500 mg de 4-[3-(4-

ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en una dispersión sólida con un polímero de matriz que tiene baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento, como copovidona. En una realización la dosis farmacéutica se puede administrar vía mucosa a un paciente. En otra realización la dosis comprende de 25 a 5 600 mg de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona.

En diversas realizaciones, la dosis comprende 1.500, 1.250, 1.000, 800, 700, 600, 500, 450, 400, 300, 250, 225, 200, 175, 150, 125, 100, 75, 50, 25, 15 ó 10 mg de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona. En 10 realizaciones particulares, la dosis comprende 25, 50, 100, 200 ó 400 mg de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona.

Se pueden incluir otros excipientes en la formulación o dosis. Por ejemplo, la formulación o dosis puede comprender uno o más rellenos, aglutinantes, desintegrantes y/o lubricantes.

15 Los rellenos adecuados incluyen, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidones, almidones modificados, manitol, sorbitol, sales inorgánicas, derivados de celulosa (por ejemplo celulosa microcristalina, celulosa), sulfato de calcio, xilitol y lactitol.

Los aglutinantes adecuados incluyen, por ejemplo, lactosa, almidones, almidones modificados, azúcares, goma de acacia, goma tragacanto, goma guar, pectina, aglutinantes 20 cerosos, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, copolividona, gelatina, polivinilpirrolidona (PVP) y alginato de sodio.

Los desintegrantes adecuados incluyen, por ejemplo, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, glicolato de almidón sódico, almidón de maíz, celulosa 25 microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa.

Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio, lauril estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de cinc, benzoato de potasio, benzoato de sodio, ácido mirístico, ácido palmítico, aceite mineral, aceite de ricino hidrogenado, triglicéridos de cadena media, poloxámero, 30 polietilenglicol y talco.

Otros excipientes convencionales, que se pueden agregar, incluyen conservantes, estabilizantes, antioxidantes, acondicionadores del flujo de sílice, antiadherentes o deslizantes.

Otros rellenos, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes y excipientes adicionales adecuados que se pueden usar se describen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª Edición (2006); The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3ª Edición 1986; Pharmaceutical Dosage Forms 1998; Modern Pharmaceutics, 3ª Edición 1995; Remington's
5 Pharmaceutical Sciences 20ª Edición 2000.

En ciertas realizaciones, la 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona estará presente en una cantidad entre 10 y 70%, y preferentemente entre 15 y 50% (más preferentemente entre 20 y 30% o entre 25 y 35%) en peso de la dispersión sólida.

10 En ciertas realizaciones, uno o más rellenos estarán presentes en una cantidad entre 1 y 70% en peso de la formulación o dosis.

En ciertas realizaciones, uno o más aglutinantes estarán presentes en una cantidad entre 2 y 40% en peso de la formulación o dosis.

En ciertas realizaciones, uno o más desintegrantes estarán presentes en una cantidad
15 entre 1 y 20%, y especialmente entre 4 y 10% en peso de la formulación o dosis.

Se apreciará que un excipiente particular puede actuar como aglutinante y como relleno, o como un aglutinante, un relleno y un desintegrante. Típicamente la cantidad combinada de relleno, aglutinante y desintegrante comprende, por ejemplo, entre 1 y 90% en peso de la formulación o dosis.

20 En ciertas realizaciones, uno o más lubricantes estarán presentes en una cantidad entre 0,5 y 3%, y especialmente entre 1 y 2% en peso de la formulación o dosis.

En ciertas realizaciones, uno o más tensioactivos estarán presentes en la dispersión sólida en una cantidad entre 0,1 y 50%, preferentemente $\leq 5\%$ (por ejemplo, entre 1 y 2%) en peso de la dispersión sólida. La presencia de un tensioactivo mejora el incremento en el
25 potencial terapéutico logrado con la presente invención. Los ejemplos de tensioactivos adecuados incluyen: tensioactivos aniónicos como dodecil sulfato de sodio (lauril sulfato de sodio); docusato sódico; tensioactivos catiónicos como cetrimida, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio y ácido láurico; tensioactivos no iónicos como éteres alquílicos de polioxietileno, ésteres de polioxietileno sorbitán de ácidos grasos, por ejemplo, polisorbatos
30 20, 40, 60 y 80; derivados polioxietilenados del aceite de ricino, por ejemplo Cremophor RH40™; estearatos de polioxietileno y poloxámeros.

En ciertas realizaciones, uno o más plastificantes estarán presentes en la dispersión sólida en una cantidad entre 0,1 y 50%, preferentemente $\leq 5\%$ (por ejemplo, entre 1 y 2%) en

peso de la dispersión sólida. La presencia de un plastificante puede mejorar la procesabilidad de la dispersión sólida, por ejemplo cuando se usa un proceso de extrusión en fusión. Los ejemplos de plastificantes adecuados incluyen: citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriethyl, benzoato de bencilo, clorbutanol, dextrina, ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, 5 ftalato de dimetilo, glicerina, monoestearato de glicerina, manitol, aceite mineral, alcoholes de lanolina, ácido palmítico, polietilenglicol, acetato ftalato de polivinilo, propilenglicol, 2-pirrolidona, sorbitol, ácido esteárico, triacetina, citrato de tributilo, trietanolamina y citrato de triethyl.

La expresión "dispersión sólida" como se usa aquí significa sistemas en los cuales un principio activo está disperso en un excipiente portador. Con respecto al estado del fármaco 10 en los sistemas, en este sentido las dispersiones sólidas pueden incluir composiciones en las cuales el fármaco está disperso como dominios discretos del fármaco cristalino o amorfo, o como moléculas individuales dentro de un excipiente portador. Con respecto al material compuesto completo fármaco-excipientes, las dispersiones sólidas pueden ser masas sólidas 15 relativamente grandes como gránulos, comprimidos, películas o filamentos; o pueden existir como polvos que fluyen libremente que consisten en partículas primarias de tamaño micro o nano o agregados de éstas. El estado a granel de la composición en dispersión sólida depende en gran medida del modo de procesamiento (Miller, D. A., McGinty, J. W., Williams III, R. O. Solid Dispersion Technologies. Microencapsulation of Oil-in-Water Emulsions 172 (2008) 20 pp. 451-491).

En la presente invención la definición de una dispersión sólida no abarca mezclas físicas a partir de operaciones de mezcla en seco o en húmedo.

Los métodos para preparar dispersiones sólidas son bien conocidos en el área y comprenden típicamente los pasos de disolución del fármaco y el polímero en un solvente 25 común y la evaporación del solvente. El solvente se puede seleccionar rutinariamente de acuerdo con el polímero a utilizar. Los ejemplos solventes son: acetona, acetona/diclorometano, metanol/diclorometano, acetona/agua, acetona/metanol, acetona/etanol, diclorometano/etanol o etanol/agua. Los métodos para evaporar el solvente incluyen evaporación rotatoria, deshidratación por aspersión, liofilización y evaporación de 30 película delgada. Como alternativa la eliminación del solvente se puede llevar a cabo mediante congelación criogénica seguida de liofilización. Se pueden usar otras técnicas como extrusión en fusión, precipitación controlada por solvente, precipitación controlada por pH, tecnología de fluidos supercríticos y molienda criogénica.

Esta invención divulga además un método para preparar la dispersión sólida de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona:copovidona. Dicho método comprende (i) disolver una cantidad adecuada de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona y de polímero de matriz en un solvente común; y (ii) eliminar el solvente. Las composiciones farmacéuticas que comprenden la dispersión se pueden preparar, por ejemplo, agregando cosas tales como estabilizantes y/o otros excipientes según sea necesario. En una realización particular, el solvente se elimina por deshidratación por aspersion.

De acuerdo con otro aspecto de la invención la dispersión sólida de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona:copovidona se prepara mediante extrusión en fusión. Dicho método comprende agregar la 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, y el polímero copovidona y cualquier otro excipiente opcional, incluso plastificantes, a un equipo de extrusión en fusión que luego calienta y mezcla y finalmente extruye el producto en dispersión sólida. El extrusor calienta la mezcla hasta una temperatura suficientemente alta para fundir la mezcla pero suficientemente baja para no degradar los constituyentes.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se estipula un método para producir una dispersión sólida amorfa de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona que comprende exponer simultáneamente 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables y al menos un polímero de matriz, donde el polímero de matriz tiene baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento, a extrusión en fusión caliente.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se estipula un método para preparar un producto en dispersión sólida de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona que comprende:

(a) proporcionar una premezcla en polvo o granulada que contenga:

(i) 5-60% en peso de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona; y,
(ii) 40-95% de copovidona;

(b) fundir la premezcla, sin adición del solvente, en una amasadora o en un extrusor para obtener una masa fundida homogénea, y

(c) dar forma y solidificar la masa fundida para obtener un producto en dispersión sólida.

En una realización, el producto en dispersión sólida se elabora como una forma farmacéutica adecuada pronta para la administración oral.

En otra realización, el producto en dispersión sólida se muele, se mezcla con uno o
5 más excipientes o ingredientes adicionales y se comprime o encapsula como una forma farmacéutica adecuada.

Cuando hacemos referencia a una dispersión sólida no excluimos la posibilidad de que una proporción de la 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona se pueda disolver dentro del polímero de matriz, la proporción exacta, si la
10 hubiera, dependerá del polímero particular elegido.

En las formulaciones de la invención, al menos algo de la 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona puede estar presente en forma amorfa en la dispersión sólida con el polímero de matriz. Proporcionar la 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en
15 forma amorfa es ventajoso además, porque aumenta adicionalmente la solubilidad y la velocidad de disolución de la 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona, incrementando aún más por consiguiente el potencial terapéutico logrado con la presente invención. Se puede determinar si hay o no fármaco presente en forma amorfa mediante análisis térmico convencional o difracción de rayos X. En
20 una realización, al menos 25% de la 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona de la formulación está presente en forma amorfa, según se mide usando XRPD (difracción de rayos X en polvo, por sus siglas en inglés). Más preferentemente, esta cantidad es al menos 30%, 40%, 50%, 75%, 90%, 95%, según se mide usando XRPD. La realización que más se prefiere es en la que 100% de la 4-[3-(4-
25 ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona de la formulación está en forma amorfa. En realidad, las herramientas y técnicas actuales de XRPD sólo son capaces de detectar >5% de la forma cristalina, y por lo tanto la incapacidad para detectar la forma cristalina puede significar que la muestra es entre 95% y 100% amorfa.

La XRPD se puede aumentar mediante técnicas de caracterización emergentes a escala
30 nanométrica: la función de distribución por pares (transformación del patrón de difracción de rayos X a una función de dispersión normalizada) puede facilitar la detección de nanocristalinidad; los estudios de difusión de spin de protón por NMR en estado sólido se pueden usar para detectar separación de fases, como también la Microscopia de fuerza

atómica y el Análisis nanotérmico. Dichas técnicas son más bien comparativas que absolutas pero son herramientas útiles en el desarrollo y la optimización de formulaciones farmacéuticas en dispersión sólida.

5 En otra realización, el fármaco está en forma amorfa estable, mediante lo cual se quiere decir que la estabilidad (capacidad para permanecer en forma amorfa y resistir la conversión a forma cristalina) del estado amorfo del compuesto 1 se extiende en la formulación en dispersión sólida de la invención con respecto a la estabilidad del estado amorfo del compuesto 1 solo.

10 En una realización preferida, las formulaciones y dosis se pueden administrar vía mucosa, es decir que se pueden administrar en las membranas mucosas para absorción a través de las membranas. Para este fin, las vías de administración adecuadas incluyen la administración por inhalación, así como la administración oral, intranasal y rectal. Se prefiere particularmente la administración oral. Un experto puede elegir un comprimido, una cápsula u otra forma de la formulación de acuerdo con la vía de administración. Sin embargo, no se
15 excluyen otras vías de administración, por ejemplo la parenteral.

La 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona es útil para proporcionar un efecto inhibitorio de la poli-ADP-ribosa polimerasa (PARP). Este efecto es útil para tratar el cáncer, por ejemplo el cáncer de mama o de ovario, y particularmente los cánceres que poseen una ruta de reparación de rotura de la doble cadena
20 (RDC) del ADN mediante recombinación homóloga (RH) defectuosa, como los cánceres BRCA1+ y/o BRCA2+ve.

Otro aspecto de la invención apunta a una composición de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona, que comprenda 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-
25 1-ona en dispersión sólida con copovidona, y que comprenda uno o más compuestos adicionales útiles en el tratamiento del cáncer.

Particularmente, compuestos anticancerígenos útiles "adicionales" incluyen los agentes promotores de daño en el ADN. Un agente promotor de daño en el ADN es un compuesto (como una molécula orgánica pequeña, un péptido o un ácido nucleico) que
30 aumenta la cantidad de daño en el ADN de una célula, ya sea directa o indirectamente, por ejemplo mediante inhibición de la reparación del ADN. El agente promotor de daño en el ADN es a menudo un compuesto orgánico de molécula pequeña.

Los agentes promotores de daño en el ADN adecuados incluyen agentes que dañan el ADN en una célula (es decir agentes de daño en el ADN), por ejemplo agentes alquilantes como metanosulfonato de metilo (MMS), temozolomida, dacarbazina (DTIC), cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, cisplatino-doxorubicina-ciclofosfamida, carboplatino-paclitaxel, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán, etopósido, tenipósido, amsacrina, irinotecan, topotecan y rubitecan y nitrosoureas, inhibidores de la topoisomerasa-1 como Topotecan, Irinotecan, Rubitecan, Exatecan, Lurtotecan, Gimetecan, Diflomotecan (homocamptotecinas); así como los no-silatecanos 7-sustituidos; las 7-silil camptotecinas, BNP 1350; e inhibidores de la topoisomerasa-I no-camptotecinas como indolocarbazoles, inhibidores de la topoisomerasa-II como Doxorubicina, Danorubicina, y otras rubicinas, las acridinas (Amsacrina, m-AMSA), Mitoxantrona, Etopósido, Tenipósido y AQ4, inhibidores duales de la topoisomerasa-I y II como las benzofenazinas, XR 11576/MLN 576 y benzopiridoindoles, y antimetabolitos como gemcitabina, antifolatos como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxiaurea, y trióxido de arsénico.

El paciente puede ser un humano, por ejemplo un adulto o un niño, pero también está previsto el tratamiento de otros mamíferos.

A continuación se ilustrarán aspectos de la presente invención, a modo de ejemplo y no limitante, con referencia a las figuras adjuntas descritas más adelante y a la ejemplificación experimental. Otros aspectos y realizaciones serán evidentes para los expertos.

La figura 1 muestra la permeabilidad del compuesto 1 a través de monocapas de Caco-2 ($n=3$, $\pm$ d.e.).

La figura 2 muestra la disolución in vitro de diversas formulaciones del compuesto 1.

La figura 3 muestra un termograma de una dispersión sólida que presenta una transición de fusión debido a la presencia de compuesto 1 cristalino.

La figura 4 muestra una imagen de un comprimido que presenta un único cristal del compuesto 1 en el método de microscopia con platina caliente.

La figura 5 muestra un espectro de PDF (función de distribución por pares, por sus siglas en inglés) para dispersiones sólidas de compuesto 1 y povidona con diversas cargas de fármaco.

La figura 6 muestra una comparación de los espectros de PDF para dispersiones sólidas de compuesto 1 y copovidona con espectros simulados para mezclas físicas, con diversas cargas de fármaco.

La figura 7 muestra imágenes TM-AFM topográficas (altura), deflexión de la punta (error) y fase (propiedad mecánica) en barridos de $50\text{ }\mu\text{m} \times 50\text{ }\mu\text{m}$ a $10\text{ }\mu\text{m} \times 10\text{ }\mu\text{m}$ para dispersiones sólidas de compuesto 1 y copovidona con 10% de carga de fármaco.

5 La figura 8 muestra imágenes TM-AFM topográficas (altura), deflexión de la punta (error) y fase (propiedad mecánica) en barridos de $50\text{ }\mu\text{m} \times 50\text{ }\mu\text{m}$ a $10\text{ }\mu\text{m} \times 10\text{ }\mu\text{m}$ para dispersiones sólidas de compuesto 1 y copovidona con 30% de carga de fármaco.

La figura 9 muestra imágenes TM-AFM topográficas (altura), deflexión de la punta (error) y fase (propiedad mecánica) en barridos de $50\text{ }\mu\text{m} \times 50\text{ }\mu\text{m}$ a $10\text{ }\mu\text{m} \times 10\text{ }\mu\text{m}$ para dispersiones sólidas de compuesto 1 y copovidona con 40% de carga de fármaco.

10 La figura 10 muestra un difractograma de XRPD para la forma H del compuesto 1.

La figura 11 muestra un trazado representativo de DSC para la forma H del compuesto 1.

La figura 12 muestra un difractograma de XRPD para Opadry.

La figura 13 muestra un espectro de infrarrojo del compuesto 1

15 La figura 14 muestra espectros de infrarrojo de Acoat MG, HP55S, Pharmacoat, povidona y copovidona

La figura 15 muestra un espectro sincrónico de Acoat MG anotado con correlación al cuadrado

La figura 16 muestra un espectro asincrónico de Acoat MG

20 La figura 17 muestra un espectro sincrónico de HP55S

La figura 18 muestra un espectro asincrónico de HP55S

La figura 19 muestra un espectro sincrónico de HP55S (alta sensibilidad)

La figura 20 muestra un espectro sincrónico de Pharmacoat

La figura 21 muestra un espectro asincrónico de Pharmacoat

25 La figura 22 muestra un espectro asincrónico de Pharmacoat (alta sensibilidad)

La figura 23 muestra un espectro sincrónico de povidona

La figura 24 muestra un espectro sincrónico de povidona (alta sensibilidad)

La figura 25 muestra un espectro asincrónico de povidona

La figura 26 muestra un espectro sincrónico de copovidona

30 La figura 27 muestra un espectro sincrónico de copovidona (alta sensibilidad)

La figura 28 muestra un espectro asincrónico de copovidona

La figura 29 muestra un espectro asincrónico de copovidona (alta sensibilidad)

La figura 30 muestra un gráfico de concentración plasmática en función del tiempo para diversas formulaciones del compuesto 1.

Ejemplo 1. Características del compuesto 1

5 1.1 Solubilidad

La solubilidad de la forma cristalina A del compuesto 1 se midió en agua y en un rango de soluciones amortiguadoras que representaban el rango de pH fisiológico. No se evaluó la forma física de lo que hubiera de compuesto 1 sin disolver (o precipitado) por XRPD después de la determinación de la solubilidad. Los datos de solubilidad se resumen en la tabla 1. La forma cristalina A del compuesto 1 se divulga en WO2008/047082.

Tabla 1. Solubilidad del compuesto 1 cristalino (forma A) en una serie de tampones que representan el rango de pH fisiológico (mg.mL⁻¹)

Medios	1 h	pH	24 h	pH
Agua	0,124	5,6	0,109	6,0
HCl 0,1 M	0,128	1,2	0,114	1,2
Tampón de citrato de pH 3	0,124	2,9	0,112	2,9
Tampón de fosfato de pH 6,8	0,111	6,9	0,096	6,9
Tampón de pH 9	0,116	8,9	0,102	8,8
NaOH 0,1 M	0,650	12,5	0,599	12,4

La solubilidad del compuesto 1 también se midió en medios gastrointestinales reales y simulados (Tabla 2). La solubilidad en HIF y FeSSIF fue notablemente superior que las solubilidades en los tampones informados en la tabla 1.

Tabla 2. Solubilidad del compuesto 1 cristalino (forma A) en medios gastrointestinales reales y simulados

Medios	Solubilidad de equilibrio (mg.mL ⁻¹), 24 h
Líquido gástrico simulado (SGF) ¹	0,12
Líquido gástrico humano (HGF) ²	0,15
Líquido intestinal simulado luego de ingesta (FeSSIF) ³	0,2

Medios	Solubilidad de equilibrio (mg.mL ⁻¹), 24 h
Líquido intestinal simulado en ayunas (FeSSIF) ³	0,13
Líquido intestinal humano (HIF) ²	0,17

¹ SGF contiene 3,2 g de pepsina, 2,0 g de cloruro de sodio y 0,7 mL de ácido clorhídrico por litro.

² Reunido de voluntarios sanos; suministrado por Uppsala Universitet, Box 256, 751 05 Uppsala, Suecia.

5 ³ Marques, M. Dissolution media simulating fasted and fed states. Dissolution Technologies (May 2004) pp 16.

1.2 Permeabilidad

Se determinó que el compuesto 1 era moderadamente permeable cuando se lo comparaba con el marcador de alta permeabilidad propranolol, investigado usando una línea celular validada Caco-2, los resultados se resumen en la tabla 3 y la figura 1. Se demostró que el compuesto 1 tenía propensión por el eflujo mediado por P-gp a bajas concentraciones (10 μM), lo que era inhibido por el inhibidor selectivo de P-gp Elacridar (GF120918; GG918; sal de clorhidrato de N-(4-[2-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-isoquinolil)etil]fenil)-9,10-dihidro-5-metoxi-9-oxo-4-al piridina-carboxamida.

Tabla 3. La permeabilidad del compuesto 1 a través de las monocapas de Caco-2 (n=3, ± D.E.), en comparación con el marcador de alta permeabilidad propranolol y el marcador de eflujo digoxina

Concentración (μM)	P _{app} (cm.s ⁻¹)		Relación de eflujo
	A-a-B	B-a-A	
10	3,67±0,34	23,70±2,84	6,5
10 con Elacridar	10,34±1,38	14,29±0,93	1,4
260	7,75±0,88	17,75±1,19	2,3
700	8,4±0,41	15,06±1,42	1,8
Propranolol	19,97±2,57	21,48±0,33	1,1
Digoxina	1,34±0,03	12,22±1,37	9,1

Clave: A = apical; B = basolateral

Consulte la figura 1

Ejemplo 2. Características del polímero

Tabla 4. Características de los polímeros utilizados en formulaciones farmacéuticas en dispersión sólida

Polímero	Grado	Proveedor	Higroscopicidad (% p/p) ^a	Punto de ablandamiento ^b	
				Tv (°C)	Pf (°C)
Copovidona	Kollidon VA64	BASF SE	5	106	N/A
Povidona	Kollidon 17PF		16	136	N/A
	Kollidon 25			155	N/A
	Kollidon 30			168	N/A
Ftalato de hipromelosa (HPMCP)	HP55S	Shin Etsu Chemical Co. Ltd. (Japón)	4	145	N/A
	HP55			145	N/A
Acetato succinato de hipromelosa (HPMCAS)	Aqoat LF		4	120	N/A
	Aqoat LG			120	N/A
	Aqoat MG			130	N/A
2-hidroxipropil-β- ciclodextrina (HPBCD)	Kleptose HP	Roquette Freres	7	278	N/A
Hipromelosa (HPMC)	Pharmacoat 606	Shin Etsu Chemical Co. Ltd. (Japón)	4	175	N/A
Poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo) 1:1	Eudragit L100-55	Evonik Degussa GmbH	4	115	N/A
Poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1	Eudragit L100		6	160 [#]	N/A

Poli(metacrilato de butilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo), metacrilato de metilo) 1:2:1 ácido, acrilato de etilo) 1:1	Eudragit E100		1	48	N/A
Poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2	Eudragit S100		11	160 [#]	N/A
Polietilenglicol (PEG)	PEG 6000	Fluka AG	2	N/A	55-63
Poloxámero	Pluronic (Lutrol) F68	BASF SE	2	N/A	52-57
	Pluronic (Lutrol) F127			N/A	52-57
Hidroxipropilcelulosa (HPC)	Klucel EF	Hercules, Inc.	5	130	N/A
Acetato ftalato de celulosa (CAP)	Aquacoat CPD	FMC Biopolymer	6	176	N/A

Clave: N/A= No Aplica

^a Contenido de agua de equilibrio a 50% de humedad relativa (valores bibliográficos)

^b Temperatura de ablandamiento expresada como la temperatura de transición vítrea (Tv) o el punto de fusión (Pf) –datos de proveedores

5

[#]La determinación exacta no es posible debido a degradación química

Ejemplo 3. Estudio de selección –dispersiones poliméricas

3.1 Protocolo

Tabla 5. Protocolo para el estudio de selección de las dispersiones sólidas del compuesto 1

Polímero	Sistema solvente	Carga de fármaco (% p/p)	Aditivo (% p/p)
PEG 6000			
Poloxamer F68	DCM/MeOH (1:1) ^a	25	Ninguno ^b
Poloxamer F127			
PVP K25	Acetona/MeOH (1:4) ^b	50	SLS (5)
PVP K30			
HPMC 606		33	Tween 80 (5)
Ftalato de HPMC			
Eudragit L100-55			Docusato de Na
Eudragit E100			
Kleptose			
HPC			
Copovidona			
Ácido poliacrílico			
Kleptose/PVP K25 ^c			
Kleptose/HPMC606 ^d			

5 ^a No se evaluaron Poloxamer F127, PVP K30, hidroxipropilcelulosa, copovidona ni ácido poliacrílico en DCM/MeOH

^b Solamente se evaluaron PVP K25, ftalato de HPMC y Kleptose sin aditivo a una carga de fármaco del 33%

^c La mezcla de Kleptose/PVP K25 se evaluó usando el sistema solvente acetona/MeOH sólo

10 en las relaciones 5:70 y 10:65 a una carga de fármaco del 25% y en las relaciones 5:45 y 10:40 a una carga de fármaco del 50%, sin aditivo

^d La mezcla de Kleptose/HPMC606 se evaluó como se describe antes para la mezcla de Kleptose/PVP K25

3.2 Metodología

Se prepararon varias soluciones al 4% p/p, que comprendían mezclas binarias del compuesto 1 y cada uno de los polímeros en las proporciones especificadas en el protocolo, pesando en viales de 1,8 mL y disolviendo en el sistema solvente especificado. Se prepararon otras soluciones que comprendían mezclas ternarias del compuesto 1, polímero y tensioactivo de manera similar. El solvente se eliminó por evaporación a 40 °C en atmósfera de nitrógeno (flujo de 10 mL/min, presión de 0,7 bar) durante 15 minutos seguido de secado durante toda la noche a vacío total para producir una dispersión sólida.

Las muestras resultantes se evaluaron usando XRPD (difractómetro Bruker GADDS; obtención de los datos a temperatura ambiente usando radiación CuK_α en la región 2θ entre 1,5 y 41,5°), inmediatamente después de la preparación y después del almacenamiento por un máximo de 1 un mes a 30 °C y 60% de HR.

3.3 Resultados

Tabla 6. Resultados para el estudio de selección de las dispersiones sólidas del compuesto 1

Polímero	Sistema solvente	Fármaco (% p/p)	Aditivo	XRPD (compuesto 1 cristalino)		
				Después de la prep.	30 °C/60% de HR	
					1 semana	1 mes
PEG6000	DCM/MeOH	25	Ninguno	N/D	Presente	N/P
PEG6000	DCM/MeOH	50	Ninguno	N/D	Presente	N/P
PEG6000	Acetona/MeOH	25	Ninguno	N/D	Presente	N/P
PEG6000	Acetona/MeOH	50	Ninguno	N/D	Presente	N/P
PEG6000	Acetona/MeOH	33	SLS	N/D	N/P	Presente
PEG6000	Acetona/MeOH	33	Tween 80	N/D	N/P	Presente
PEG6000	Acetona/MeOH	33	Docusato de Na	N/D	N/P	Presente
Poloxamer F68	DCM/MeOH	25	Ninguno	N/D	Presente	N/P
Poloxamer F68	DCM/MeOH	50	Ninguno	N/D	Presente	N/P
Poloxamer F68	Acetona/MeOH	25	Ninguno	N/D	Presente	N/P

Poloxamer F68	Acetona/MeOH	50	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Poloxamer F68	Acetona/MeOH	33	SLS	N/D	N/P	Presente
Poloxamer F68	Acetona/MeOH	33	Tween 80	N/D	N/P	Presente
Poloxamer F68	Acetona/MeOH	33	Doc. de Na	N/D	N/P	Presente
Poloxamer F127	Acetona/MeOH	25	Ninguno	N/D	Presente	N/P
Poloxamer F127	Acetona/MeOH	50	Ninguno	N/D	Presente	N/P
PVP K25	DCM/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/D	N/P
PVP K25	DCM/MeOH	50	Ninguno	N/D	N/D	N/P
PVP K25	Acetona/MeOH	25	Ninguno	No se recabó		
PVP K25	Acetona/MeOH	33	Ninguno	N/D	N/D	N/P
PVP K25	Acetona/MeOH	50	Ninguno	No se recabó		
PVP K25	Acetona/MeOH	33	SLS	N/D	N/P	N/D
PVP K25	Acetona/MeOH	33	Tween 80	N/D	N/P	N/D
PVP K25	Acetona/MeOH	33	Docusato de Na	N/D	N/P	N/D
PVP K30	Acetona/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/D	N/P
PVP K30	Acetona/MeOH	50	Ninguno	N/D	N/D	N/P
HPMC - 606	DCM/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/D	N/P
HPMC - 606	DCM/MeOH	50	Ninguno	N/D	N/D	N/P
HPMC - 606	Acetona/MeOH	25	Ninguno	No se recabó		
HPMC - 606	Acetona/MeOH	50	Ninguno	No se recabó		
HPMC - 606	Acetona/MeOH	33	SLS	N/D	N/P	N/D

HPMC - 606	Acetona/MeOH	33	Tween 80	N/D	N/P	N/D
HPMC - 606	Acetona/MeOH	33	Docusato de Na	N/D	N/P	N/D
Ftalato de HPMC	DCM/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Ftalato de HPMC	DCM/MeOH	50	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Ftalato de HPMC	Acetona/MeOH	33	Ninguno	No se recabó		
Ftalato de HPMC	Acetona/MeOH	33	Ninguno	No se recabó		
Ftalato de HPMC	Acetona/MeOH	33	SLS	N/D	N/P	N/D
Ftalato de HPMC	Acetona/MeOH	33	Tween 80	No se recabó		
Ftalato de HPMC	Acetona/MeOH	33	Docusato de Na	N/D	N/P	N/D
Eudragit L100-55	DCM/MeOH	25	Ninguno	N/D	Presente	N/P
Eudragit L100-55	DCM/MeOH	50	Ninguno	N/D	Presente	N/P
Eudragit L100-55	Acetona/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Eudragit L100-55	Acetona/MeOH	50	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Eudragit L100-55	Acetona/MeOH	33	SLS	N/D	N/P	N/D
Eudragit L100-55	Acetona/MeOH	33	Tween 80	N/D	N/P	N/D
Eudragit L100-55	Acetona/MeOH	33	Docusato de Na	N/D	N/P	N/D
Eudragit	DCM/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/D	N/P

E100						
Eudragit E100	DCM/MeOH	50	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Eudragit E100	Acetona/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Eudragit E100	Acetona/MeOH	50	Ninguno	Presente ¹	N/P	Presente ¹
Eudragit E100	Acetona/MeOH	33	SLS	N/D	N/P	N/D
Eudragit E100	Acetona/MeOH	33	Tween 80	N/D	N/P	N/D
Eudragit E100	Acetona/MeOH	33	Docusato de Na	N/D	N/P	N/D
Kleptose HP	DCM/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Kleptose HP	DCM/MeOH	50	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Kleptose HP	Acetona/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Kleptose HP	Acetona/MeOH	33	Ninguno	N/D	N/P	N/D
Kleptose HP	Acetona/MeOH	50	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Kleptose HP	Acetona/MeOH	33	Ninguno	N/D	N/P	N/D
Kleptose HP	Acetona/MeOH	33	Ninguno	N/D	N/P	N/D
Kleptose HP	Acetona/MeOH	33	Ninguno	N/D	N/P	N/D
HPC	Acetona/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/D	N/P
HPC	Acetona/MeOH	50	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Copovidona	Acetona/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Copovidona	Acetona/MeOH	50	Ninguno	Presente	Presente	N/P
Kleptose/ PVP K25 (70:5)	Acetona/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/P	N/D
Kleptose/ PVP K25 (45:5)	Acetona/MeOH	50	Ninguno	N/D	N/P	N/D
Kleptose/	Acetona/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/P	N/D

PVP K25 (65:10)						
Kleptose/ PVP K25 (40:10)	Acetona/MeOH	50	Ninguno	N/D	N/P	N/D
Kleptose/ HPMC-606 (70:5)	Acetona/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Kleptose/ HPMC-606 (45:5)	Acetona/MeOH	50	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Kleptose/ HPMC-606 (65:10)	Acetona/MeOH	25	Ninguno	N/D	N/D	N/P
Kleptose/ HPMC-606 (40:10)	Acetona/MeOH	50	Ninguno	N/D	N/D	N/P

Clave: N/D = no se detectó

N/P = no se probó

¹ Prueba realizada en un estudio separado a partir de otras entradas de Eudragit E100

Los resultados del estudio de selección demuestran que fue posible la preparación de

5 dispersiones sólidas amorfas para todos los polímeros evaluados. Sin embargo, las dispersiones sólidas producidas usando poloxámeros de bajo punto de fusión y polietilenglicol fueron muy inestables, dando lugar a la formación de fármaco cristalino dentro del mes cuando se almacenaron a 30 °C/60% de humedad relativa. No se llevó a cabo otra evaluación de esos polímeros. Las dispersiones sólidas producidas con Eudragit E100 con una carga de

10 fármaco de 25% parecieron ser amorfas y estables; sin embargo, se hizo evidente la cristalización inmediatamente con una carga de fármaco del 50%. Los reportes bibliográficos indican que las dispersiones producidas con Eudragit E pueden presentar una cristalinidad significativa (consulte por ejemplo Qi et al. Int. J. Pharm. 354:158-167, 2008); y, en un estudio comparativo, pueden ser menos estables químicamente que las dispersiones sólidas

15 producidas usando Povidona K25 (Dargel, E., Mielck, J.B. Acta Pharm. Technol. 35(4):197-209. 1989). No se llevó a cabo otra evaluación de Eudragit E100. Las dispersiones sólidas

producidas con Eudragit L100-55 usando un sistema solvente DCM/MeOH presentaron cristalización después de una semana a 30 °C/60% de humedad relativa, pero las producidas usando un sistema solvente acetona/MeOH fueron estables. Encontramos que las dispersiones sólidas producidas con copovidona con una carga de fármaco del 50% presentaron algo de cristalización después de una semana a 30 °C/60% de humedad relativa, pero las producidas con una carga de fármaco del 25% fueron estables.

Ejemplo 4. Formulaciones del compuesto 1

4.1 Comprimidos de liberación inmediata

4.1.1 Composición

10 Tabla 7. Composición de un comprimido de liberación inmediata

Ingrediente	mg/comprimido	% del peso del núcleo	Función
Compuesto 1	100,00	25,00	Principio activo
Lactosa	238,00	59,50	Relleno
Celulosa microcristalina	40,00	10,00	Relleno
Croscarmelosa sódica	16,00	4,00	Desintegrante
Lauril sulfato de sodio	2,00	0,50	Tensioactivo
Estearato de magnesio	4,00	1,00	Lubricante
Peso del núcleo del comprimido	400,00		

4.1.2 Método de preparación

Se fabricaron comprimidos estándar de liberación inmediata usando un proceso de compresión directa. Se pesaron compuesto 1 cristalino, lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y lauril sulfato de sodio en un vial de vidrio de modo de ocupar aproximadamente 75% del volumen del vial y después se mezclaron en un mezclador de tambor durante 30 minutos. El material mezclado se tamizó a través de un tamiz de malla 40 (425 µm) y después se mezcló en el tambor durante otros 15 minutos. A continuación se agregó estearato de magnesio y la mezcla se agitó manualmente durante aproximadamente 20 segundos. La mezcla resultante se distribuyó en porciones de 400 mg y se comprimió en forma de núcleos de comprimidos, usando una prensa manual equipada con punzones de 10 mm y con una fuerza de compresión buscada de 0,5 toneladas.

4.2 Microsuspensión

4.2.1 Método de preparación

Aproximadamente 1 g del compuesto 1 cristalino y se pesó en un matraz volumétrico de 10 mL se agregó una solución de HPMC al 0,5% (hidroxipropilmetilcelulosa o Hipromelosa, tipo de sustitución USP 2910 con una viscosidad aparente nominal de 4000 cP, como Methocel E4M DOW o equivalente) hasta completar el volumen. La mezcla se agitó durante toda la noche y después se diluyó cuantitativamente a 100 mL con solución de HPMC al 0,5% para dar una microsuspensión de 10 mg/mL. Se determinó que la media del diámetro del volumen del compuesto 1 era de 4,54 µm mediante difracción láser usando un analizador de tamaño de partícula Sympatec (Sympatec GmbH).

4.3 Cápsula de Gelucire

4.3.1 Formulación

Tabla 8. Composición cuantitativa de cápsulas de 50 mg del compuesto 1

Constituyente	Cantidad por cápsula (mg)	Cantidad (% p/p)	Función	Estándar
Contenido de la cápsula				
Compuesto 1	50,0	10,0	Principio activo	AstraZeneca
Macrogolglicérido de lauroílo (Polioxilglicérido de lauroílo) ^a	450,0	90,0	Excipiente, auxiliar farmacéutico	PhEur (NF ^c)
Cápsula				
Cubierta de la cápsula de hipromelosa ^b	Tamaño 0	Cada unidad	Presentación de la forma farmacéutica	USP, Ph Eur
Dióxido de titanio	1,84	Cada unidad	Opacificador	

Constituyente	Cantidad por cápsula (mg)	Cantidad (% p/p)	Función	Estándar
Tinta negra Opacode (S-1-7822/S-1-7823)	0,0332	Cada unidad		

- ^a Provisto como Gelucire grado 44/14.
- ^b Provistas como cápsulas Capsugel V Cap.

4.3.2 Método de preparación

5 El macrogolglicérido de lauroílo (polioxilglicérido de lauroílo) se fundió a aproximadamente 50 – 70 °C y después se pesó en un recipiente de acero inoxidable. Se agregó el compuesto 1 cristalino y el contenido se mezcló para lograr una suspensión homogénea. Se continuó mezclando mientras la mezcla se distribuía en cápsulas hasta un peso de llenado de 500 mg por cápsula usando una máquina automática de llenado de cápsulas controlada termostáticamente.

4.4 Disolución in vitro de las preparaciones del compuesto 1

4.4.1 Método de prueba

La disolución se realizó de acuerdo con el procedimiento general de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) Aparato I (Canasta). Una cantidad de material que contenía aproximadamente 100 mg del compuesto 1 se pesó con exactitud y después se transfirió a un recipiente de disolución que contenía 500 mL de tampón TRIS (solución de tris(hidroximetil)aminometano 0,05 M ajustada a un pH de 7,2 con ácido clorhídrico) se mantuvo a 37 °C y se agitó a 100 rpm. Después de 15, 30, 45 y 60 minutos, se retiraron muestras de 10 mL y se filtraron a través de filtros de PVDF de 0,2 µm. La concentración del compuesto 1 en el filtrado se determinó mediante espectroscopía ultravioleta a una longitud de onda de 278 nm.

4.4.2 Resultados

Tabla 9. Disolución in vitro de las preparaciones del compuesto 1

Muestra	Disolución (% de liberación)							
	15 min	30 min	45 min	60 min	75 min	90 min	105 min	120 min
Sólo fármaco	15	28	43	51	58	62	68	71
Comprimido	72	81	85	87	89	90	91	92

Microsuspensión	70	75	77	78	79	79	80	80
Cápsula de Gelucire (10% de carga de fármaco)	37	92	97	99	99	100	100	100

Consulte la figura 2

4.5 Nanosuspensión

4.5.1 Método de preparación

El compuesto 1 se mezcló con unas pocas gotas de vehículo (0,5% HPMC/0,1% Tween 80) en un vial de vidrio y se mezcló en un “vórtex” durante 1 minuto para humedecer y dispersar el compuesto y para formar una suspensión que fluyera libremente. Se agregó otro volumen de vehículo a la suspensión para producir una concentración de fármaco de 50 mg/ml y después la suspensión resultante se mezcló en “vórtex” durante aproximadamente 1 minuto. La suspensión con una concentración de fármaco de 50 mg/ml se transfirió a un recipiente para molienda de circonio. Se agregaron perlas para molienda de circonio (0,6-0,8 mm de diámetro) al recipiente hasta que el nivel de perlas y de suspensión fue igual. Después se selló el recipiente con un anillo de teflón y una tapa (circonio) y se colocó en un molino planetario Fritsch P7. Después se colocó un segundo recipiente (como contrapeso) en el molino. Los recipientes se hicieron rotar en el molino a 800 rpm durante 4 corridas de 30 minutos (con 10 minutos entre cada corrida). Se permitió que los recipientes se enfriaran durante otros 15 minutos y se tomó una muestra para análisis de la suspensión resultante molida mediante perlas. Después se separó la nanosuspensión de las perlas de molienda, y se diluyó hasta una concentración de 10 mg/ml, pronta para administrar. El tamaño de partícula de la nanosuspensión se midió usando dispersión de luz cuasi elástica de fibra óptica (FOQUELS, por sus siglas en inglés) de Brookhaven Instruments -a una longitud de onda láser de 635 nm. Se midió un diámetro medio efectivo de 692 +/- 8 nm. La difracción de rayos X confirmó que el fármaco era esencialmente cristalino.

4.6 Dispersión sólida

4.6.1 Preparación mediante proceso de evaporación del solvente

Se prepararon dispersiones sólidas con una relación en peso 1:3 de compuesto 1:polímero de la manera siguiente:

0,75 g de compuesto 1, preparado de acuerdo con el Ejemplo 9 [compuesto 168] en WO 2004/080976 y 2,25 g de polímero se pesaron directamente en un balón de 250 ml y se

disolvieron en 75 ml de metanol:diclorometano (1:1). El solvente se eliminó en un rotavapor. La formulación se colocó en un horno de vacío y se secó en alto vacío a 40 °C durante toda la noche.

Se recuperó la formulación del matraz y se molió en seco cuando fue necesario usando
5 mortero y mano de mortero. Después la formulación se almacenó en un desecador al vacío hasta que se la necesitó.

Para producir formulaciones con relaciones diferentes a 1:3, se ajustaron los pesos y volúmenes en el proceso, proporcionalmente a los descritos antes.

4.6.2 Preparación mediante proceso de extrusión en fusión

10 Se mezcló compuesto 1 con polímero y deslizante en las proporciones definidas en la fórmula de fabricación. La mezcla se extruyó en un extrusor de un solo tornillo. Durante la extrusión, se aplicó vacío al cilindro del extrusor para desgasificar la masa fundida. El extrudido se calandró pasándolo entre dos rodillos de la calandria que rotaban en sentido contrario y después se enfrió antes de moler.

15 4.6.3 Estudio de estabilidad

4.6.3.1 Protocolo

Se prepararon dispersiones sólidas usando el proceso de evaporación del solvente descrito previamente (consulte 4.6.1) y el compuesto 1 amorfo se preparó de acuerdo con el Ejemplo 9 [compuesto 168] de WO 2004/080976. Las muestras se almacenaron en frascos
20 cerrados de HDPE revestidos de polietileno, con desecante, durante un período de 3 meses en refrigeración (2-8 °C), en condiciones de almacenamiento a largo plazo (25 °C/60% de humedad relativa) y condiciones aceleradas (40 °C/75% de humedad relativa). Además, las muestras se almacenaron durante un período de 1 mes en una placa de Petri abierta a 40 °C/75% de humedad relativa. Las muestras se analizaron antes de depositar, después de 1 mes
25 y, sólo para las muestras en envases cerrados en condiciones de almacenamiento a largo plazo y aceleradas, después de 3 meses.

4.6.3.2 Metodología

Disolución

La disolución se llevó a cabo de conformidad con el procedimiento general de la
30 Farmacopea de los Estados Unidos usando el Aparato II (método de paletas). Se pesó con exactitud una cantidad de la dispersión sólida que contenía aproximadamente 100 mg del compuesto 1 y se colocó en 500 mL de tampón de fosfato de pH 6,5 a una temperatura de 37

°C y una velocidad de agitación de 75 rpm. Después de 5, 10, 20 y 45 minutos se tomó una muestra de 2 ml y se determinó el contenido de compuesto 1 por HPLC.

Tabla 10. Condiciones cromatográfica para la prueba de disolución in vitro

Aparato	Cromatógrafo de líquidos con detector UV		
Columna	Waters Sunfire C18, 4,6 mm x 50 mm (3,5 µm o equivalente)		
Eluyentes	Eluyente A: 0,1% de TFA en agua Eluyente B: 0,1% de TFA en acetonitrilo		
Programa de gradiente	Tiempo (min)	% de A	%B
	0	65	35
	0,8	65	35
	0,81	5	95
	1,8	5	95
	1,81	65	35
	3,5	65	35
Velocidad de flujo	1 mL/min aprox.		
Temperatura	35 °C		
Longitud de onda	276 nm		
Volumen de inyección	10 µL		
Tiempo de la corrida	3,5 min.		
Tiempo de retención del compuesto 1	1 min aprox.		

5

Determinación de la cristalinidad por calorimetría diferencial de barrido

La muestra se calentó en un calorímetro diferencial de barrido (TA Instruments Q1000) utilizando un programa diseñado para sacar toda el agua y/o los solventes presentes, antes de enfriar la muestra y calentar a una velocidad constante en un rango de temperatura que abarcaba la transición de fusión de cualquier material cristalino que pudiera estar presente (compuesto 1 Tv = 210 °C) (consulte la Figura 3).

10

Tabla 11. Parámetros para la calorimetría diferencial de barrido

Parámetros generales

Peso de la muestra (mg)	2 – 10
Tipo de recipiente	Aluminio, perforado
Atmósfera	Nitrógeno, 20-30 mL/min
Programa de temperatura	
Equilibrio (30 minutos)	30 □
Enfriar hasta	0 □
Calentar a 5 °C/min	120 □
Enfriar	0 □
Calentar a 5 °C/min	235 □
Enfriar	

4.6.3.3 Resultados

Tabla 12. Resultados del estudio de estabilidad de las dispersiones poliméricas del compuesto 1

Formulación	Inicial		2-8 °C			25 °C/60% de HR						40 °C/75% de HR					
			Cerrado			Cerrado			Cerrado			Cerrado			Abierto		
			1 mes			1 mes			3 meses			1 mes			3 meses		
	Disol	DSC	Disol	DSC		Disol	DSC		Disol	DSC		Disol	DSC		Disol	DSC	
Kleptose 1:3	90	N/D	88	N/D		91	N/D		92	N/D		87	N/D		NP	N/D	
PVP 1:3	92	N/D	91	N/D		91	N/D		94	N/D		90	N/D		NP	X	
Compuesto 1 amorfo	NP	N/D	NP	X		NP	X		NP	X		NP	X		NP	X	
Kleptose 1:2	81	NP	82	N/D		82	N/D		X	N/D		76	N/D		66	N/D	N/D
PVP 1:2	81	N/D	81	N/D		77	N/D		86	N/D		85	N/D		55	N/D	X
HPMCP 1:3	99	N/D	91	N/D		90	N/D		87	N/D		87	N/D		83	N/D	N/D
HPMCP 1:2	97	N/D	98	N/D		97	N/D		92	N/D		91	N/D		89	N/D	N/D

5 Clave: N/D = no se detectó
N/P = no se probó

Disol. = Disolución (liberación acumulativa) a los 45 minutos, % DSC = Cristalinidad determinada por calorimetría diferencial de barrido

Los resultados del estudio de estabilidad demostraron que las dispersiones sólidas producidas usando el polímero relativamente higroscópico povidona tienden a cristalizar cuando se almacenan a 40 °C/75% de humedad relativa, dando lugar a una disminución en la velocidad de disolución. Las dispersiones sólidas producidas usando 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina y ftalato de hipromelosa fueran estables en todas las condiciones analizadas.

4.7. Dispersión sólida de copovidona (formulación de comprimidos sin recubrir)

4.7.1 Formulación

Tabla 13. Composición de los comprimidos sin recubrir de la dispersión sólida de compuesto 1/copovidona

Componentes	Cantidad (mg)	Cantidad (%)	Función	Estándar
Compuesto 1	200,00	25,00	Principio activo farmacéutico	AstraZeneca
Copovidona	460,00	57,50	Portador polimérico	NF y Ph Eur
Dióxido de silicio coloidal	14,64	1,83	Deslizante	NF y Ph Eur
Manitol	117,36	14,67	Relleno soluble	NF y Ph Eur
Estearil fumarato de sodio	8,00	1,00	Lubricante	NF y Ph Eur
Peso del núcleo del comprimido	800,00			

4.7.2 Método de preparación

Se preparó una dispersión sólida de compuesto 1 y copovidona usando el proceso de extrusión en fusión descrito en 4.6.2. El extrudido molido se mezcló con los excipientes externos y se comprimió en forma de comprimidos usando una prensa manual de un único punzón para conseguir una dureza en el rango de 80-100 N.

4.7.3 Estudio de estabilidad –comprimidos sin recubrir

4.7.3.1 Protocolo

Los comprimidos sin recubrir preparados como se describe en 4.7.2 se almacenaron en frascos cerrados de HDPE revestidos de polietileno, con desecante, durante un período de 4 meses en condiciones de almacenamiento a largo plazo (25 °C/60% de humedad relativa) y condiciones aceleradas (40 °C/75% de humedad relativa). Las muestras se analizaron antes de depositar, y luego después de 1, 3 y 4 meses.

4.7.3.2 Evaluación in vitro

Se determinó la cristalinidad por DSC como se describe en 4.6.3.2.

Prueba de disolución

- El método de disolución se adaptó del descrito previamente para formulaciones en dispersión sólida (consulte 4.6.3.2). La disolución se llevó a cabo de conformidad con el procedimiento general de la Farmacopea de los Estados Unidos usando el Aparato II (método de paletas). Se colocaron unidades de dosificación individuales en 1.000 mL de tampón de fosfato de pH 6,5 a una temperatura de 37 °C y una velocidad de agitación de 75 rpm.
- Después de 15, 30, 60, 90, 120 y 180 minutos se tomó una muestra de 1 ml y se determinó el contenido de compuesto 1 por HPLC.

Tabla 14. Condiciones cromatográficas para la prueba de disolución in vitro de los comprimidos de la dispersión sólida de compuesto 1/copovidona

Condiciones cromatográficas																			
Aparato	Cromatógrafo de líquidos con detector UV																		
Columna	Waters Sunfire C18, 4,6 mm x 50 mm (3,5 µm o equivalente)																		
Eluyentes	Eluyente A: 0,1% de TFA en agua Eluyente B: 0,1% de TFA en acetonitrilo																		
Programa de gradiente	<table><tr><td>Tiempo (min)</td><td>% de A</td><td>%B</td></tr><tr><td>0</td><td>75</td><td>25</td></tr><tr><td>3,0</td><td>55</td><td>45</td></tr><tr><td>3,5</td><td>0</td><td>100</td></tr><tr><td>4,0</td><td>0</td><td>100</td></tr><tr><td>7,0</td><td>75</td><td>25</td></tr></table>	Tiempo (min)	% de A	%B	0	75	25	3,0	55	45	3,5	0	100	4,0	0	100	7,0	75	25
Tiempo (min)	% de A	%B																	
0	75	25																	
3,0	55	45																	
3,5	0	100																	
4,0	0	100																	
7,0	75	25																	
Velocidad de flujo	1 mL/min aprox.																		
Temperatura	40□																		

Longitud de onda	276 nm
Volumen de inyección	10 µL
Tiempo de la corrida	7 min.
Tiempo de retención del compuesto 1	2,9 min aprox.

Valoración del compuesto 1 e impurezas por HPLC

Se determinó el contenido de compuesto 1 e impurezas totales usando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés). Se preparó una solución de muestra que contenía aproximadamente 0,4 mg/mL de compuesto 1, usando acetonitrilo/agua 50:50 v/v como diluyente. La solución de muestra se filtró usando un filtro de PVDF de 0,2 µm antes del análisis.

Se inyectó una muestra de 10 µL en una fase móvil que contenía 0,05% de ácido trifluoroacético (TFA) en agua (eluyente A)/0,05% de TFA en acetonitrilo (eluyente B), según se define en el programa de gradiente en la Tabla 15 a continuación.

Tabla 15 Programa de gradiente - Valoración del compuesto 1 e impurezas

Programa de gradiente	Tiempo (min)	% de A	% de B
	0	90	10
	20	60	40
	28	5	95
	30	5	95
	30,1	90	10
	36	90	10

La fase móvil comienza como se define en el tiempo cero, después la composición se modifica ajustando la proporción de eluyentes A y B gradualmente y linealmente a la composición de cada tiempo de muestreo sucesivo.

La separación de las impurezas se llevó a cabo usando una columna de 15 cm de longitud x 4,6 mm de diámetro interno empacada con fase estacionaria Waters Sunfire C18

con un tamaño de partícula de 3,5 μm . La velocidad de flujo de la fase móvil fue de 1,0 mL/minuto, la temperatura se controló a 30 °C y la concentración de impurezas se determinó por comparación de la absorbancia a 276 nm, medida usando un detector UV de longitud de onda variable, con la de un estándar de referencia externo del compuesto 1.

5 *Contenido de agua por titulación coulométrica de Karl Fischer*

El contenido de agua se determinó mediante titulación coulométrica de Karl Fischer usando un Coulómetro Metrohm 684. Las muestras se molieron mediante bolas antes del análisis y las mediciones se llevaron a cabo usando un tamaño de muestra 200 mg.

4.7.3.3 Resultados

Tabla 16. Resultados del estudio de estabilidad de los comprimidos (200 mg, sin recubrir) de la dispersión sólida de compuesto 1/copovidona

		Inicial		25 □/60% de humedad relativa				40 □/75% de humedad relativa			
				1 mes	3 meses	4 meses	1 mes	3 meses	4 meses	1 mes	3 meses
Cristalinidad por DSC		N/D		N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
Disolución (Tiempo de muestreo)	X ¹	S ²		X ¹	S ²	X ¹	S ²	X ¹	S ²	X ¹	S ²
	(15 min)	14	3	15	2	19	7	20	5	17	2
	(30 min)	32	5	33	3	41	15	45	10	38	2
	(60 min)	60	8	62	4	68	13	81	15	70	2
	(90 min)	77	5	82	8	85	6	96	7	88	3
	(120 min)	84	2	89	6	92	3	100	4	93	5
	(180 min)	87	1	91	4	93	1	NP		95	4
Contenido de agua (% p/p)		1,3		1,3		1,6		1,3		1,4	
Valoración (%)		99,6		98,6		101,1		98,1		100,4	
Impurezas (%)		0,44		0,44		0,44		0,43		0,44	

¹X es la liberación porcentual media (n=3)

² S es la desviación estándar (n=3)

4.8. Dispersión sólida de copovidona (formulación de comprimidos recubiertos con película)

4.8.1 Formulación

Tabla 17. Composición de los comprimidos de la dispersión sólida de compuesto 1/copovidona

Componentes	comprimidos de 25 mg	comprimidos de 100 mg	Cantidad (%) del peso del núcleo)	Función
Núcleo del comprimido	Cantidad (mg por comprimido)			
Compuesto 1	25,00	100,00	25,00	Principio activo farmacéutico
Copovidona	57,50	230,00	57,50	Portador poliméricos
Dióxido de silicio coloidal	1,83	7,33	1,83	Deslizante
Manitol	14,67	58,67	14,67	Relleno soluble
Estearil fumarato de sodio	1,00	4,00	1,00	Lubricante
Peso del núcleo del comprimido	100,00	400,00		
Recubrimiento del comprimido	Cantidad (mg por comprimido)		Cantidad (%) del peso del recubrimiento)	Función
Hipromelosa (HPMC 2910)	2,19	8,75	62,5	Formador de película
Dióxido de titanio (E171)	0,88	3,51	25,05	Opacificador

Macrogol/ PEG 400	0,22	0,88	6,25	Plastificante
Óxido de hierro amarillo (E172)	0,16	0,64	4,55	Colorante
Óxido de hierro negro (E172)	0,06	0,23	1,65	Colorante
			% del peso del núcleo	
Peso nominal del recubrimiento	3,50	14,00	3,50	

4.8.2 Método de preparación

Se mezcló el compuesto 1 con polímero y deslizante en las proporciones definidas en la fórmula de fabricación. La mezcla se extruyó en un extrusor de un solo tornillo. Durante la extrusión, se aplicó vacío al cilindro del extrusor para desgasificar la masa fundida. El extrudido se calandró pasándolo entre dos rodillos de la calandria que rotaban en sentido contrario y después se enfrió antes de moler. El extrudido se molió y a continuación se mezcló con los excipientes externos. La mezcla en polvo se comprimió en forma de núcleos de comprimidos usando una prensa rotatoria (Korsch XL 100 con 10 estaciones de punzones) para lograr una dureza suficiente (mínimo 25 N).

Se recubrieron los núcleos de los comprimidos usando un equipo para recubrimiento Driacoater Driam 600 con Opadry™verde (Colorcon 03B21726, solución acuosa de 130 g/kg). La solución de recubrimiento total aplicada es equivalente a 35 g de Opadry™ por kg de núcleos de comprimidos.

4.8.3 Estudió estabilidad –comprimidos recubiertos con película

4.8.3.1 Protocolo

Los comprimidos recubiertos con película preparados como se describe en 4.8.2 se almacenaron en frascos cerrados de HDPE revestidos de polietileno, con desecante, durante un período de 4 meses en condiciones de almacenamiento a largo plazo (25 °C/60% de humedad relativa) y condiciones aceleradas (40 °C/75% de humedad relativa). Las muestras se analizaron antes de depositar, y luego después de 1 mes, 3 y 4 meses.

4.8.3.2 Evaluación in vitro

Se determinaron el contenido de agua, la valoración y las impurezas usando los métodos descritos en la Sección 4.7.3.2.

Determinación de la cristalinidad mediante microscopia con platina caliente

Se examinaron comprimidos molidos mediante microscopia óptica en condiciones de polarización cruzada mientras se calentaban continuamente en todo el rango de puntos de fusión de los excipientes y el compuesto 1 para detectar la presencia de cristales del fármaco. Todas las partículas que se observó que eran birrefringentes entre 180 °C y 190 °C y posteriormente se fundieron a aproximadamente 210 °C se clasificaron como compuesto 1. Consulte la figura 4 por un ejemplo de cristal del fármaco como se observó al microscopio.

Prueba de disolución

El método de disolución se adaptó del descrito previamente para formulaciones de comprimidos sin recubrir (consulte 4.7.3.2). La disolución se llevó a cabo de conformidad con el procedimiento general de la Farmacopea de los Estados Unidos usando el Aparato I (método de canasta). Se colocaron unidades de dosificación individuales en 900 mL de SDS al 0,3% a una temperatura de 37 °C y una velocidad de agitación de 100 rpm. Después de 15, 30, 45, 60 y 90 minutos se tomó una muestra y se determinó el contenido de compuesto 1 por HPLC.

Tabla 18. Condiciones cromatográficas para la prueba de disolución in vitro de los comprimidos de la dispersión sólida de compuesto 1/copovidona

Condiciones cromatográficas	
Aparato	Cromatógrafo de líquidos con detector UV

Columna	Waters Symmetry C18, 4,6 mm x 75 mm x 3,5 µm		
Eluyentes	Eluyente A: 0,1% de TFA en agua Eluyente B: 0,1% de TFA en acetonitrilo		
Programa de gradiente	Tiempo (min)	% de A	%B
	0	75	25
	3,0	55	45
	3,5	0	100
	7,0	75	25
Velocidad de flujo	1 mL/min aprox.		
Temperatura	40 °C		
Longitud de onda	276 nm		
Volumen de inyección	10 µL		
Tiempo de la corrida	7 min		
Tiempo de retención del compuesto 1	2,9 min aprox.		

4.8.3.3 Resultados

Tabla 19. Resultados del estudio de estabilidad de los comprimidos recubiertos con película (25 mg) de la dispersión sólida de compuesto 1/copovidona

	Inicial	25□/60% de humedad relativa				40□/75% de humedad relativa			
		4 semanas		13 semanas		26 semanas		4 semanas	
Cristalinidad: Microscopia con platina caliente Dispersión de rayos X ángulo ancho	D (+)	N/D		D (++)		D (+++)		N/D	
	N/D	N/P		N/D		N/D		N/P	
Disolución (Tiempo de muestreo)	X ¹	S ²	X ¹	S ²	X ¹	S ²	X ¹	S ²	X ¹
	41	3,6	38	3,2	41	3,8	41	2,9	39
	(15 min)								2,8
	77	5,2	78	6,2	78	4,8	81	4,5	77
	(30 min)								3,7
	98	3,9	99	3,5	99	3,4	102	2,3	98
Contenido de agua (% p/p)	104	1,4	104	1,9	104	1,0	105	1,3	103
	(60 min)								4,8
	104	1,1	104	1,4	104	1,0	105	1,5	103
	(90 min)								4,5
Valoración (%)	2,3	2,1	2,2	2,2	2,0	1,9	2,1	2,2	2,2
Impurezas (%)	104,0	104,3	103,5	102,5	102,0	104,1	106,0	0,50	0,53

Tabla 20. Resultados del estudio de estabilidad de los comprimidos recubiertos con película (100 mg) de la dispersión sólida de compuesto 1/copovidona

	Inicial	25 □/60% de humedad relativa				40 □/75% de humedad relativa			
		4 semanas	13 semanas	26 semanas		4 semanas	13 semanas	26 semanas	
Cristalinidad:									
Microscopia con platina caliente	D (+)	N/D	D (+++)	D (+++)		D (+)	D (+)	D (++)	
Dispersión de rayos X ángulo ancho	N/D	N/P	N/D	N/D		N/P	N/D	N/D	
Disolución (Tiempo de muestreo)	X ¹	S ²	X ¹	S ²		X ¹	S ²	X ¹	S ²
	24	0,5	24	1,0	25	1,1	25	25	1,2
	(15 min)								
	55	1,0	54	1,3	56	2,3	56	56	2,1
	(30 min)								
	80	1,6	80	1,6	81	1,9	83	81	2,1
	(45 min)								
	97	1,0	97	1,1	98	1,7	99	97	2,1
	(60 min)								
	101	0,8	101	0,5	102	0,8	102	101	0,8
(90 min)									
Contenido de agua (% p/p)	2,0	1,7		2,5	1,6	1,8	2,2	1,5	
Valoración (%)	102,5	100,5	102,8	102,2		103,6	100,8	102,1	
Impurezas (%)	0,50	0,49	0,50	0,50		0,51	0,49	0,50	

Clave: N/D = no se detectó

Ejemplo 5 Estudios de caracterización escala nanométrica

5.1 Estudio de resonancia magnética nuclear en estado sólido

Se evaluaron dispersiones sólidas de compuesto 1 y copovidona, preparadas con cargas de fármaco de 10, 25, 35 y 40% usando el proceso de extrusión en fusión descrito en 4.6.2, por espectroscopía de resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSNMR, por sus siglas en inglés) usando la metodología divulgada en Asano, A; Takegoshi, K.; Hikichi, K. Polymer (1994), 35(26), 5630-6. Se registraron espectros de NMR de ¹³C en estado sólido (SSNMR) por polarización cruzada con rotación en el ángulo mágico a 100 MHz con una velocidad de rotación de 9 kHz usando un equipo Bruker Avance 400WB con una sonda de 4 mm HFX MAS. Para cada muestra, con diferente carga de fármaco, se obtuvieron una serie de espectros con diferentes tiempos de contacto que variaban entre 500 μs y 10 ms. Se midieron las áreas de los picos de diferentes regiones espectrales. Se seleccionaron esas áreas para que contuvieran picos correspondientes al compuesto 1 o copovidona. Al aumentar el tiempo de contacto aumenta el área del pico hasta un valor máximo y después decae debido proceso conocido como difusión de spin de protón. Este decaimiento se caracteriza por una constante T_{1ρ}, que representa la relajación spin-red en el marco rotatorio de referencia. Para un sistema de fases separadas, en una escala de longitud mayor que la escala de longitud de difusión de spin, las velocidades de relajación para este proceso de decaimiento son idénticas a las observadas para los componentes individuales. Para un sistema mixto, se observa un único valor de T_{1ρ} como un promedio ponderado de los componentes individuales.

Para las muestras con carga de compuesto 1 entre 10 y 40% cada decaimiento de la magnetización se puede ajustar a una función exponencial única con valores observados de T_{1ρ} muy similares. Esto sugiere una ruta de relajación similar para el fármaco y el polímero e infiere una única fase.

Tabla 21. Resultados del estudio de NMR en estado sólido

Carga de compuesto 1	T _{1ρ} / ms	
	Picos debidos al compuesto 1 (119,5 – 140,0 ppm)	Picos debidos a la copovidona (167,0 – 183,0 ppm)
40%	9,9	9,7

35%	10,2	9,4
25%	13,2	8,6
10%	15,5	9,4

5.2 Estudió de la función de distribución por pares

5 Se evaluaron dispersiones sólidas de compuesto 1 y copovidona, preparadas con cargas de fármaco de 10, 25, 35 y 40% usando el proceso de extrusión en fusión descrito en 4.6.2, mediante difracción de rayos X en polvo y se derivaron funciones de distribución de pares (PDF) para cada muestra.

10 5.2.1 Obtención de los datos

Los datos de difracción de rayos X en polvo se obtuvieron con un difractómetro Bruker D8, que tenía una fuente de generación de rayos X de cobre con una longitud de onda de 1,5418Å (espejos Göbel utilizados para proporcionar óptica paralela de los haces eliminaron el kβ dejando un haz con una longitud de onda promedio de $k\alpha_1$ y $k\alpha_2$) usando un voltaje de 40 kV y una emisión del filamento de 40 mA. Las muestras se midieron en el modo de reflexión y se obtuvo un patrón de difracción usando un detector de barrido sensible a la posición.

Se obtuvo un difractograma de la oblea de fondo cero, al vacío. Se pesaron 50 mg (+/- 5 mg) de cada muestra y se dispersaron en un portamuestras de fondo cero, asegurando el cubrimiento casi total. La muestra se agregó a la cámara TTK, que después se colocó al vacío a una presión $<5 \times 10^{-2}$ mbar. Se obtuvieron datos de XRPD durante aproximadamente 20-30 minutos: se usaron parámetros de adquisición de datos de $4-80^\circ 2\theta$ en pasos de $0,007091^\circ$ contando 0,2 s/paso.

Un pico en los patrones a $6,6^\circ 2\theta$ es causado por el portamuestras y fue eliminado en cada caso mediante la sustracción de una corrida de un blanco (es decir un portamuestras vacío) que se midió el día del experimento.

5.2.2 Métodos computacionales –Función de distribución de pares

Se calcularon las PDF para cada muestra (S.J.L.Billinge and M.G.Kanatidis, Chem. Commun., 2004, 749-760; S. Bates et.al., Pharmaceutical Research, 2006, 23(10) 2.333-2.349; S. Bates et.al., J. Pharmaceutical Sciences, 2007, 96(5), 1.418-1.433). El patrón de rayos X medido (conocido como función de dispersión) se transformó a una función de

dispersión normalizada $S(Q)$ llevando a cabo una serie de correcciones a los datos relacionados tanto con la muestra como con el sistema experimental. Las PDF se generan entonces a partir de la transformación de Fourier del seno de $s(Q)$, ecuación 1.

$$5 \quad G(r) = \frac{2}{\pi} \int_0^{\infty} Q[S(Q)-1] \sin(Qr) dQ \quad \text{Ecuación 1}$$

Q es la magnitud del vector de dispersión y se deriva de $Q=4\pi \sin(q) / \lambda$

La PDF es una representación gráfica de $G(r)$ en función de la distancia interatómica y muestra la probabilidad de encontrar un átomo a una distancia dada 'r' de otro átomo. Los materiales amorfos por rayos X que son nanocristalinos poseen un orden de largo alcance y por lo tanto la probabilidad de encontrar un átomo a grandes distancias es relativamente alta. En contraposición, los materiales verdaderamente amorfos no poseen ningún orden de largo alcance y la probabilidad de encontrar un átomo a grandes distancias es relativamente baja.

Las PDF se generaron a partir de cada patrón de infracción de rayos X medido usando el programa informático PDFgetX2 (X. Qui et.al., J. Appl. Cryst. 2004, 37, 678)

15 5.2.3 Resultados

Como se muestra en la figura 5 existe poca evidencia de un ordenamiento más allá de 15 Å para las dispersiones sólidas de compuesto 1 y copovidona para ninguna de las cargas de fármaco investigadas. Esto confirma que esas dispersiones sólidas son amorfas y que no presentan un orden de largo alcance significativo.

20 5.2.4 Combinación lineal de las PDF

5.2.4.1 Método

Se generaron las PDF de los diferentes componentes de la formulación, compuesto 1 amorfo y copovidona. Luego se combinaron esas PDF en las proporciones correctas (70% de copovidona y 30% de compuesto 1 amorfo) para dar un trazado de PDF simulado para una mezcla física de ambos. Los trazados obtenidos en 5.2.2. se compararon con ese trazado simulado.

25 5.2.4.2 Resultados

Como se muestra en la figura 6, una mezcla física de compuesto 1 amorfo y copovidona tendría un patrón característico entre 1 y 5 Å, que comprendería mínimos dobles para $G(r)$ a aproximadamente 2 Å y aproximadamente 3 Å; las dispersiones sólidas del compuesto 1 y copovidona muestran un único mínimo acentuado a aproximadamente 3 Å. Estos datos indican que las dispersiones sólidas de compuesto 1 y copovidona son dispersiones moleculares verdaderas.

5.3 Estudio de caracterización nanotérmica

Se evaluaron dispersiones sólidas de compuesto 1 y copovidona, preparadas con cargas de fármaco de 10, 30 y 40% usando el proceso de extrusión en fusión descrito en 4.6.2, mediante microscopia de fuerza atómica (Gan, Y. Surface Science Reports (2009), 64(3), 99-121; Fulghum, J. E.; McGuire, G. E.; Musselman, I. H.; Nemanich, R. J.; White, J. M.; Chopra, D. R.; Chourasia, A. R. Analytical Chemistry (1989), 61(12), 243R-69R) y usando análisis térmico localizado (Harding, L.; King, W. P.; Dai, X.; Craig, D. Q. M.; Reading, M. Pharmaceutical Research (2007), 24(11), 2.048-2.054.)

10 5.3.1 Métodos

El trabajo se llevó a cabo en un analizador TA Instruments 2990 Micro-Thermal Analyzer basado en un microscopio de fuerza atómica Veeco Explorer. La obtención preliminar de imágenes de las muestras se llevó a cabo en modo de contacto intermitente (tapping) (TM-AFM) usando sondas de silicio de alta frecuencia de resonancia (HRF) Veeco 1660-00. El análisis microtérmico (micro-TA) se llevó a cabo usando sondas térmicas de alambre Wollaston. El análisis nanotérmico (nano-TA) se llevó a cabo usando sondas de silicio dopado Anasys Instruments AN2-300 ThermoLever™ controladas mediante un accesorio de AFM Anasys Instruments NanoTA1. La sonda Wollaston se calibró por temperatura usando película de tereftalato de poli(etileno) (PET) (temperatura de fusión = 240 °C) y temperatura ambiente. Se llevó a cabo una calibración de temperatura de 3 puntos para la sonda ThermoLever usando policaprolactona (PCL, Pf = 55 °C), HDPE (Pf = 115 °C) y estándares de temperatura de fusión de PET. La calibración de cada sonda fue verificada antes y después del análisis de cada muestra. A menos que se indique algo diferente, la velocidad de calentamiento utilizada en todas las corridas de análisis térmico localizado fue de 20 °C/s.

25 Todas las muestras se analizaron cómo se recibieron -es decir la superficie sin modificar de los gránulos moldeados.

5.3.2 Resultados

Todas las muestras con diversas cargas de fármaco presentaron características superficiales hasta un grado variable, pero ninguna presentó ninguna evidencia de separación de fases dentro de la matriz, como se ilustra en la figura 7 (10% de carga de fármaco), la figura 8 (30% de carga de fármaco) y la figura 9 (40% de carga de fármaco).

5.4 Estudio de cristalización

Se investigó el efecto del agua sobre la cristalinidad del compuesto 1 para el extrudido molido preparado usando el proceso de extrusión en fusión descrito en 4.6.2 y para la composición en comprimidos que se muestra en la tabla 13 y preparada como se describe en 4.7.2. El estudio se llevó a cabo usando suspensiones acuosas tanto en ausencia como en presencia de una composición patentada de recubrimiento, Opadry™verde (Colorcon 03B21726, solución acuosa de 130 g/kg). Los comprimidos se molieron antes de comenzar los experimentos de la suspensión.

5.4.1 Condiciones experimentales

Los materiales siguientes se pesaron en viales de 25 mL:

Tabla 22. Preparación de suspensiones para el estudio de cristalización

	Peso (mg)		
Ej.	Comprimido molido	Extrudido molido	Opadry
1	83,0		199,2
2	-	67,7	208,2
3	91,0	-	-
4	-	68,0	-

Se agregaron 20 mL de agua calentada hasta 50 °C a cada vial. Las suspensiones resultantes permanecieron en agitación a 50 °C durante 48 horas.

El análisis por XRPD del material en suspensión resultante identificó la forma H como la principal forma cristalina del compuesto 1. La forma H del compuesto 1 tiene un patrón de difracción de rayos X ($\lambda=1,5418\text{\AA}$) que contiene picos específicos a:

Tabla 23. Datos de XRPD para la forma H del compuesto 1

Pico	$2\theta^\circ (\pm 0,1^\circ)$
1	6,5
2	6,9
3	8,4

4	12,8
---	------

La forma H del compuesto 1 también puede tener los picos adicionales siguientes en un patrón de difracción que de rayos X ($\lambda=1,5418\text{\AA}$):

Tabla 24. Datos adicionales de XRPD para la forma H del compuesto 1

5

Pico	$2\theta^\circ (\pm 0,1^\circ)$
5	15,1
6	16,5
7	16,8
8	19,9
9	20,3

La forma H del compuesto 1 también se puede caracterizar mediante una combinación de 3 o más picos seleccionados de la primera lista de 4 picos anterior.

Un patrón de XRPD en polvo representativo de la forma H del compuesto 1 se muestra la figura 10.

10

La forma H del compuesto 1 da una pérdida de peso por TGA que es compatible con un monohidrato con algo de agua fisisorbida adicional. En el ejemplo dado la cantidad total de agua presente es de 4,7% en peso; la pérdida de peso teórica para un monohidrato del compuesto 1 es de 4,0% p/p.

15

La forma H del compuesto 1 también se puede caracterizar usando DSC. La forma H del compuesto 1 cuando se calienta entre 0 °C y 300 °C a 10 °C por minuto presenta una endoterma de deshidratación ancha de hasta 115 °C, seguida de una fase de transición entre 125-175 °C. Se observa una endoterma aguda con un comienzo a $208,0\text{ }^\circ\text{C} \pm 1\text{ }^\circ\text{C}$, que es compatible con la forma A. Un trazado de DSC representativo para la forma H del compuesto 1 se muestra la figura 11.

20

En ausencia de Opadry™ el material resultante dio fuertes reflexiones de XRPD compatibles con la forma H, si bien en presencia de Opadry™ la intensidad del patrón de difracción de XRPD de la forma H se redujo considerablemente. Esto no es el resultado de interferencia, puesto que el patrón de difracción de XRPD de Opadry™ que se muestra en la figura 12 indica que no hay presentes picos significativos por debajo de $25^\circ 2\theta$. Por consiguiente, la muy baja intensidad observada de las reflexiones indica la presencia de sólo

25

pequeñas cantidades de la forma H. Esto puede sugerir que Opadry™ puede ejercer un efecto estabilizante sobre las dispersiones sólidas amorfas del compuesto 1. Este grado de Opadry™ se seleccionó para usar en la preparación de la formulación en forma de comprimidos recubiertos con película descrita en 4.8.

5

5.5 Estudio de espectroscopía de correlación bidimensional

5.5.1 Introducción

La espectroscopía de correlación bidimensional (2D-COS) es un método en el que se aplica una perturbación externa a un sistema y se monitoriza mediante un dispositivo espectrométrico. La intensidad espectral se representa como una función de las variables espectrales (p. ej., longitud de onda, frecuencia o número de onda). Dos ejes ortogonales de variables espectrales definen el plano espectral 2D y la intensidad espectral se puede representar a lo largo de un tercer eje (Noda, I., Dowrey, A. E., Marcott, C., Story, G. M., Ozaki, Y. Appl. Spectrosc. 54 (7) 2000 pp 236A-248A; Noda, I. Appl. Spectrosc. 44 (4) 1990 pp 550-561).

En un espectro de correlación 2D sincrónico, la intensidad es representativa de los cambios simultáneos o coincidentes de las variaciones de intensidad espectrales medidas a lo largo del rango de perturbación. Un espectro sincrónico es simétrico respecto a la diagonal que corresponde a valores idénticos para la variable espectral seleccionada; aparecen picos de correlación tanto en las posiciones de la diagonal como en las que no pertenecen a esta. Los picos diagonales, denominados autopicos, representan la variación de intensidad para valores específicos de las variables espectrales seleccionadas a lo largo del rango de perturbación, mientras que los picos no diagonales, denominados picos de cruce, representan cambios simultáneos o coincidentes de intensidades espectrales observados en dos valores diferentes de la variable espectral seleccionada. Tales cambios sincronizados pueden indicar que existe un acoplamiento o interacción.

En cambio, en el espectro asincrónico, la intensidad representa cambios secuenciales o sucesivos. El espectro asincrónico es antisimétrico con respecto a la diagonal y no tiene autopicos, consiste exclusivamente en picos de cruce que se revelan únicamente si las dos características espectrales cambian en antifase. Esta característica se puede utilizar para diferenciar las bandas solapadas que surgen de señales espectrales con orígenes diferentes,

tales como componentes diferentes que actúan de forma independiente en una mezcla compleja.

Tanto para espectros de correlación sincrónicos como asincrónicos, la sensibilidad se puede mejorar, en detrimento de un aumento del ruido, sustrayendo el espectro promedio de cada espectro individual en el conjunto de datos de perturbación.

Por lo tanto, 2D-COS se puede utilizar para establecer la naturaleza y el grado de todas las correlaciones en las variaciones espectrales que surgen como respuesta a la perturbación y que pueden ser indicativas de interacciones intra- o intermoleculares en la matriz de muestra. En el contexto de una dispersión sólida farmacéutica, un nivel alto de interacción entre el fármaco y el polímero de matriz tenderá a fomentar la formación de una dispersión estable y homogénea, mientras que la ausencia de dicha interacción o la existencia de un acoplamiento intramolecular competitivo tendrán el efecto contrario.

5.5.2 Método

El efecto de un cambio en la concentración del compuesto 1 y diferentes polímeros en dispersiones sólidas preparadas mediante el proceso de evaporación del solvente descrito en 4.6.1 se estudió en espectroscopía infrarroja. Los espectros se recogieron en un espectrómetro Thermo Nicolet Magna 550 de serie II. Los espectros 2D-COS se recogieron para composiciones en forma de dispersiones sólidas del compuesto 1 y polímeros de matriz como se muestra en la tabla 25.

Tabla 25. Lista de polímeros con porcentaje de mezclas

Composición		Polímero de matriz				
% de API	% de polímero	Acetato succinato de hipromelosa (Acoat MG)	Copovidona (Kollidon VA64)	Ftalato de hipromelosa (HP55S)	Hipromelosa (Pharmacoat 606)	Povidona (Kollidon 25)
10	90	P	P	P	P	P
20	80	P	P	P	P	P
23	77	P	P	P	P	P
25	75	P	P	P	P	P
26	74	P	P	P	P	P
28	72	P	P	N/P	P	P
30	70	P	P	N/P	P	P

T = se probó

N/P = no se probó

Cada espectro se normalizó con respecto a la banda más intensa utilizando el software registrado (Omnice 8.0). Los espectros se convirtieron en un fichero de valores separados por comas (CSV), se transfirieron a MS Excel™ y se formatearon para Matlab® (The MathWorks™) en el cual se generaron los espectros 2D sincrónicos y asincrónicos.

5.5.3 Resultados

10 *Acetato succinato de hipromelosa (Aqoat MG)*

En el espectro del compuesto 1, la banda más intensa está localizada a 1630 cm^{-1} (figura 13). En el espectro de Aqoat MG, la banda más intensa está localizada a 1050 cm^{-1} (figura 14). En el espectro sincrónico (figura 15), picos de cruce son evidentes a 1050 cm^{-1} , 1650 cm^{-1} y 1050 cm^{-1} , 2700 cm^{-1} ; sin embargo, el espectro asincrónico (figura 16) indica que estas interacciones son intramoleculares (polímero/polímero) en la naturaleza.

Ftalato de hipromelosa (HP55S)

20 El espectro de infrarrojo para HP55S exhibe una característica espectral fuerte justo por encima de 1000 cm^{-1} , como se muestra en la figura 14. Los espectros de correlación sincrónicos (figura 17) y asincrónicos (figuras 18 y 19) indican que existen interacciones intra- e intermoleculares mixtas bajas en el rango de 1600 a 1800 cm^{-1} .

25 *Hipromelosa (Pharmacoat 606)*

Como para HP55S, el espectro de infrarrojo de Pharmacoat exhibe una característica espectral fuerte justo por encima de 1000 cm^{-1} , (figura 14). Los espectros de correlación sincrónicos (figura 20) y asincrónicos (figuras 21 y 22) indican interacciones moleculares intra- e intermoleculares mixtas bajas en el rango de 1600 a 1800 cm^{-1} . La intensidad de la interacción intermolecular (fármaco-polímero) para Pharmacoat es en cierta medida mayor que para HP55S.

Povidona (Kollidon 25)

35

La banda primaria en el espectro de infrarrojo de la povidona (figura 14) está a 1600 cm^{-1} y se solapa con la banda primaria del espectro de infrarrojo del compuesto 1 (figura 13).

Los espectros de correlación sincrónicos (figuras 23 y 24) y asincrónicos (figura 25) indican que existen interacciones con puentes de hidrógeno.

Copovidona (Kollidon VA64)

La copovidona tiene muchas características de infrarrojo (figura 2) y espectrales 2D (figuras 26-29) idénticas a las de la povidona pero también exhibe factores adicionales, lo cual sugiere una fuerza mayor de los puentes de hidrógeno.

5.5.4 Conclusiones

El grado de interacción intermolecular observado en dispersiones sólidas del compuesto 1 depende en gran medida de la naturaleza del polímero de matriz. En la tabla 26 se muestra el ranking global de las interacciones intermoleculares.

Tabla 26. Ranking de interacciones moleculares

Polímero	Interacción	Fuerza	Puesto
Aqoat MG	Dipolo-dipolo	Muy débil	5
HP55S	Dipolo-dipolo	Débil	4
Pharmacoat	Dipolo-dipolo	Media a débil	3
Povidona	Puentes de hidrógeno	Fuerte	2
Copovidona	Puentes de hidrógeno	Muy fuerte	1

Estos resultados sugieren que las dispersiones sólidas del compuesto 1 y copovidona pueden ser particularmente estables y homogéneas.

Ejemplo 6. Estudio comparativo de biodisponibilidad

6.1 Protocolo

Se administraron oralmente 100 mg del fármaco en varias presentaciones diferentes a perros beagle en ayunas (n = 6). La formulaciones administradas fueron formulaciones en comprimidos de LI (consulte 4.1), microsuspensión (consulte 4.2) y nanosuspensión (consulte

4.5), cápsulas que contenían diversas cargas de fármaco en Gelucire® 44/14 (consulte 4.3), cápsulas que contenían dispersiones sólidas producidas por procesos de evaporación del solvente (consulte 4.6.1) y de extrusión en fusión (consulte 4.6.2), y un comprimido preparado a partir de una dispersión sólida extruida en fusión (consulte 4.7). La

5 administración de los comprimidos y cápsulas fue seguida de 20 ml de agua, en tanto que 10 mL de las formulaciones en suspensión se administraron por sonda nasogástrica seguido de 10 mL de agua para lavar el tubo de alimentación.

Se extrajeron muestras de sangre luego de la dosificación a las 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 12, 24 y 30 horas. Las muestras se centrifugaron a 3.000 rpm durante 15 minutos, se
10 separó el plasma en tubos para sangre comunes y se almacenó a -20 °C hasta el análisis. Las muestras se analizaron usando un método de extracción de fase sólida manual (Phenomenex Strata X, 30 mg) seguido de LC-MS usando las condiciones especificadas en la tabla 27 a continuación.

15 **Tabla 27. Resumen de las condiciones de LC-MS para la determinación del compuesto 1 en plasma de perros**

Condiciones cromatográficas	
Aparato	Cromatógrafo de líquidos con detector MS/MS
Columna	Waters Xterra Fenil, 2,1 mm x 50 mm (3,5 µm) o equivalente
Eluyentes	Formiato de amonio (1 mM, pH 3,0)/Acetonitrilo 73:27 (v/v)
Velocidad de flujo	0,2 mL/min aprox.
Temperatura	40 °C
Longitud de onda	276 nm
Volumen de inyección	5 µL
Tiempo de la corrida	4 min.
Tiempo de retención del compuesto 1	2,7 min aprox.
Parámetros del espectrómetro de masas	
Modo operativo	Nebulización iónica (ión positivo) (MS/MS)
Voltaje	4.500V aprox.
Temperatura	450 °C aprox.
Iones monitoreados	435,3 a 281,2

6.2 Resultados

5 1 **Tabla 28. Resumen de los datos farmacocinéticos para las formulaciones del compuesto**

Formulación	AUC _(0-inf) (ng.h.mL ⁻¹)	C _p máx (ng.mL ⁻¹)	Biodisponibilidad con respecto a la cápsula de dispersión sólida de copovidona (%)
Comprimido de liberación inmediata (25% de carga de fármaco)	7.748	1.225	19
Gelucire 44/14 (cápsulas, 10% de carga de fármaco)	15.649	2.551	38
Gelucire 44/14 (cápsulas, 20% de carga de fármaco)	10.078	1.654	25
Gelucire 44/14 (cápsulas, 40% de carga de fármaco)	7.579	1.174	18
Microsuspensión (1% de carga de fármaco)	9.327	1.249	23
Nanosuspensión (1% de carga de fármaco)	22.746	3.922	55
Dispersión sólida de kleptose ¹ (cápsula; 20% de carga de fármaco, relación 1:3 fármaco: fármaco:polímero)	40.373	7.959	98
Dispersión sólida de PVP ¹ (cápsula; 20% de carga de fármaco, relación 1:3 fármaco: fármaco:polímero)	35.788	6.810	87
Dispersión sólida de AQOAT ¹ (cápsula; 20% de carga de fármaco, relación 1:3 fármaco: fármaco:polímero)	35.450	6.840	86
Dispersión sólida de HPMC-606 ¹	31.739	6.179	77

(cápsula; 20% de carga de fármaco, relación 1:3 fármaco: fármaco:polímero)			
Dispersión sólida de HP55S ¹ (cápsula; 25% de carga de fármaco, relación 1:2 fármaco: fármaco:polímero)	34.687	6.749	84
Dispersión sólida de copovidona ² (cápsula; 20% de carga de fármaco, relación 20:46 fármaco:polímero)	41.129	7.707	100
Dispersión sólida de copovidona (comprimido; 25% de carga de fármaco; relación 30:70 fármaco:polímero)	37.745	7.502	92

¹ Mezclado con desintegrante crosopovidona (100 mg/cápsula) antes de llenar

² Mezclado con manitol/Aerosil (99:1) (167 mg/cápsula) antes de llenar

Consulte la [figura 30](#). Tanto C_pmáx como ABC de las dispersiones sólidas a base de polímero fueron significativamente mayores ($P<0,05$) que el comprimido de liberación inmediata, la cápsula de Gelucire y las formulaciones en microsuspensión/nanosuspensión.

5

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que contiene un principio activo en dispersión sólida con un polímero de matriz, en la que el principio activo es 4-[3-(4-
5 ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona o una de sus sales o solvatos, y el polímero de matriz tiene baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento.
2. La formulación como la que se reivindica en la reivindicación 1, en la que el principio
10 activo está en forma amorfa estable.
3. La formulación como la que se reivindica en la reivindicación 2, en la que al menos 90% del principio activo está en forma amorfa.
4. La formulación como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,
15 en la que el polímero de matriz se selecciona entre: copovidona, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPBCD), hidroxipropilmetilcelulosa (Hipromelosa, HPMC), polimetacrilatos, hidroxipropilcelulosa (HPC) y acetato ftalato
20 de celulosa (CAP).
5. La formulación como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el polímero de matriz es copovidona.
6. La formulación como la que se reivindica en la reivindicación 5, en la que la
25 copovidona es un copolímero de 1-vinil-2-pirrolidona y acetato de vinilo en una relación en masa 6:4.
7. La formulación como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,
30 en la que la relación en peso principio activo:polímero de matriz es entre 1:0,25 y 1:10.

8. La formulación como la que se reivindica en la reivindicación 7, en la que la relación en peso principio activo:polímero de matriz es entre $1:\geq 2$ y 1:10.
- 5 9. La formulación como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que la cantidad de principio activo por unidad de dosificación es de al menos 20%.
- 10 10. La formulación como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la dispersión sólida incluye un tensioactivo y/o un plastificante.
- 15 11. La formulación como la que se reivindica en la reivindicación 10, en la que el tensioactivo se selecciona entre: dodecil sulfato de sodio (lauril sulfato de sodio); docusato sódico; cetrimida, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio; ácido láurico; éteres alquílicos de polioxietileno, ésteres de polioxietileno sorbitán de ácidos grasos, por ejemplo, polisorbatos 20, 40, 60 y 80; derivados polioxietilenados del aceite de ricino, por ejemplo Cremophor RH40TM; estearatos de polioxietileno y poloxámeros.
- 20 12. La formulación como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es para administración vía mucosa.
- 25 13. La formulación como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la dispersión sólida se prepara por evaporación del solvente o extrusión en fusión.
- 30 14. La formulación como la que se reivindica en la reivindicación 12, en la que la dispersión sólida se prepara por extrusión en fusión.
15. El uso de un polímero de matriz que tiene baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento en una dispersión sólida con 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de medicamentos.

16. El uso como el que se reivindica en la reivindicación 14, donde el medicamento es para tratar el cáncer.
- 5 17. El uso como el que se reivindica en la reivindicación 14 ó 15, donde el medicamento comprende de 10 a 1500 mg de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona o de una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.
- 10 18. Un método para aumentar la biodisponibilidad del fármaco 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en un paciente que necesita dicho fármaco, que comprende administrar a dicho paciente una formulación que contenga 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en una dispersión sólida con un polímero de matriz que tenga baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento.
- 15 19. Una dosis farmacéutica diaria de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona para tratar el cáncer en un paciente, donde la dosis comprende 10 a 1.000 mg de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en una dispersión sólida con un polímero de matriz que tenga baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento.
- 20 20. La dosis farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, donde el polímero de matriz es copovidona.
- 25 21. Un método para producir una dispersión sólida amorfa de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona que comprende:
- 30 (i) mezclar una cantidad adecuada de 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona o de una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables con una cantidad deseada de al menos un polímero de matriz, donde el polímero de matriz tiene baja higroscopicidad y elevada temperatura de ablandamiento;
- (ii) aumentar la temperatura de la mezcla para producir una masa fundida; y

- 65 -

(iii) extruir la masa fundida para producir un producto sólido.

22. El método como el que se reivindica en la reivindicación 21, donde en el paso (iii) la masa fundida es extruida en uno o más moldes.

RESUMEN

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que contiene el fármaco 4-[3-
5 (4-ciclopropanocarbonil-piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona en una
dispersión sólida con un polímero de matriz que tiene baja higroscopicidad y elevada
temperatura de ablandamiento, como copovidona. La invención también se refiere a una
dosis farmacéutica diaria del fármaco provisto por dicha formulación. Además, la invención
se refiere al uso de un polímero de matriz que tiene baja higroscopicidad y elevada
10 temperatura de ablandamiento en una dispersión sólida con 4-[3-(4-ciclopropanocarbonil-
piperazina-1-carbonil)-4-fluorobencil]-2H-ftalazin-1-ona para aumentar la biodisponibilidad
del fármaco.

Figura 1

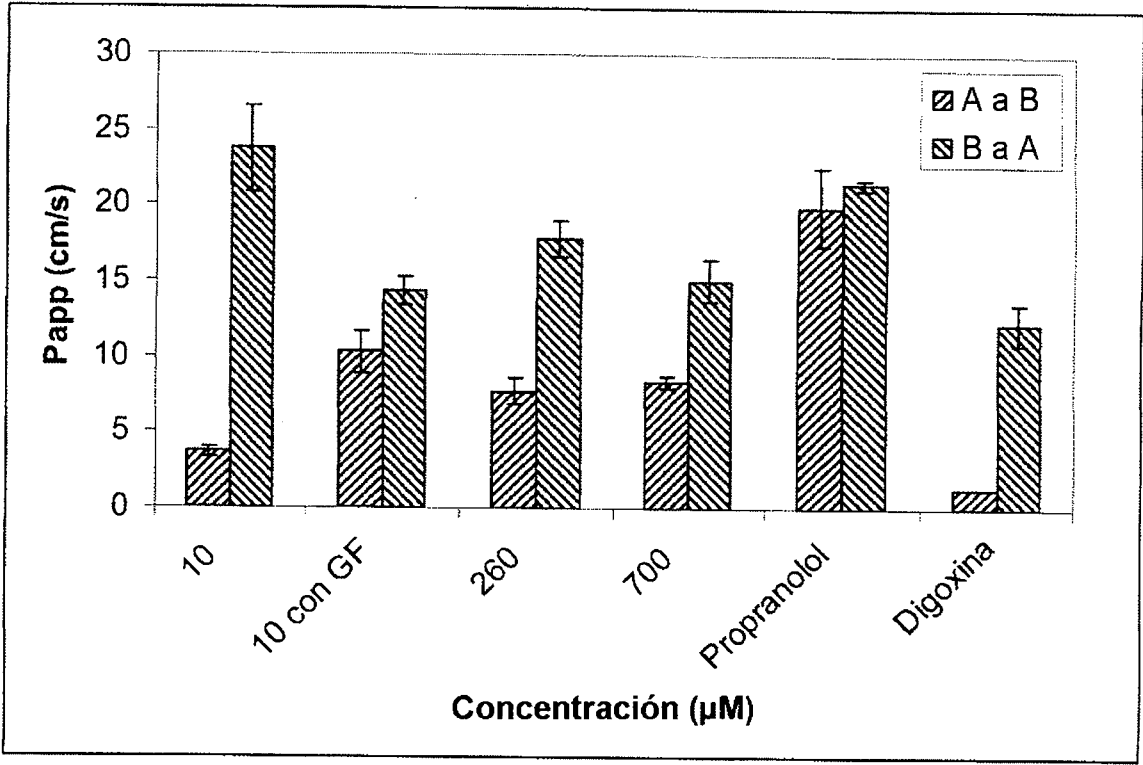


Figura 2

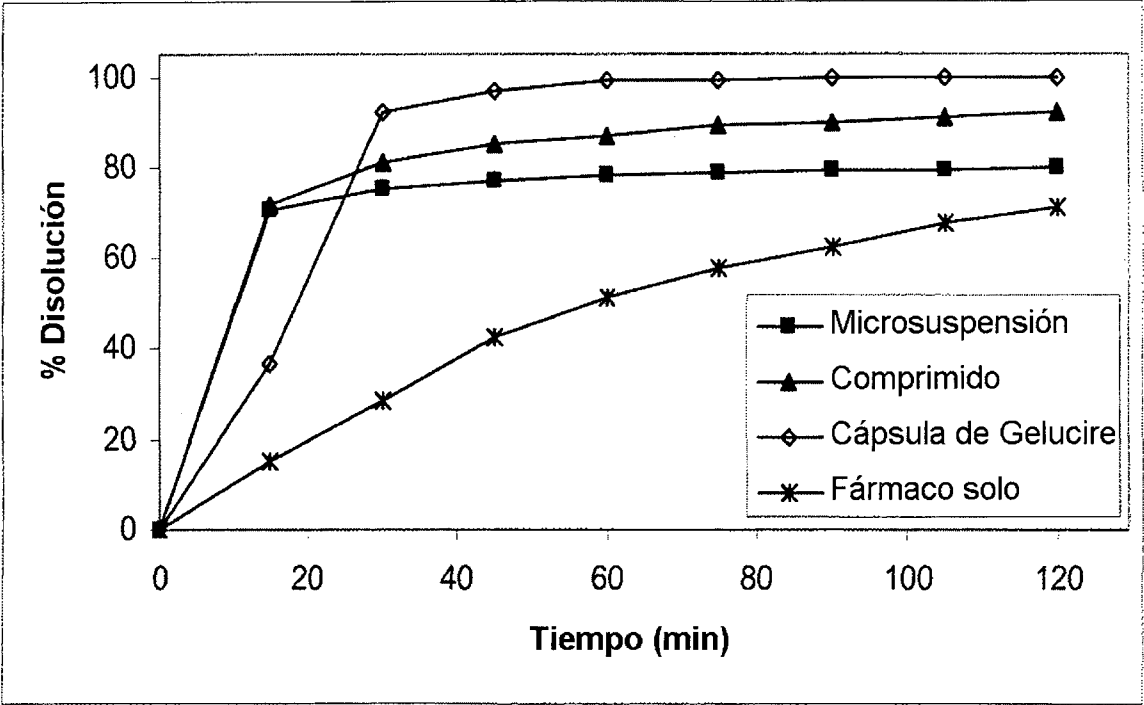


Figura 3

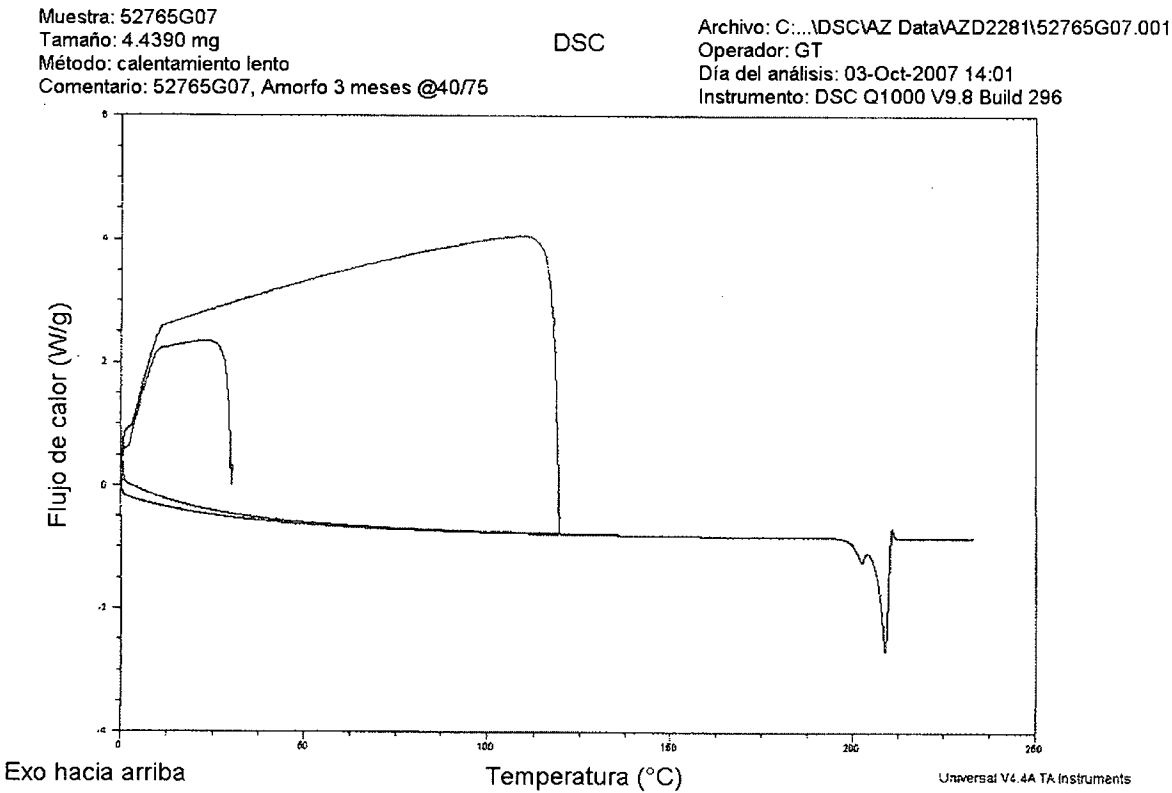


Figura 4

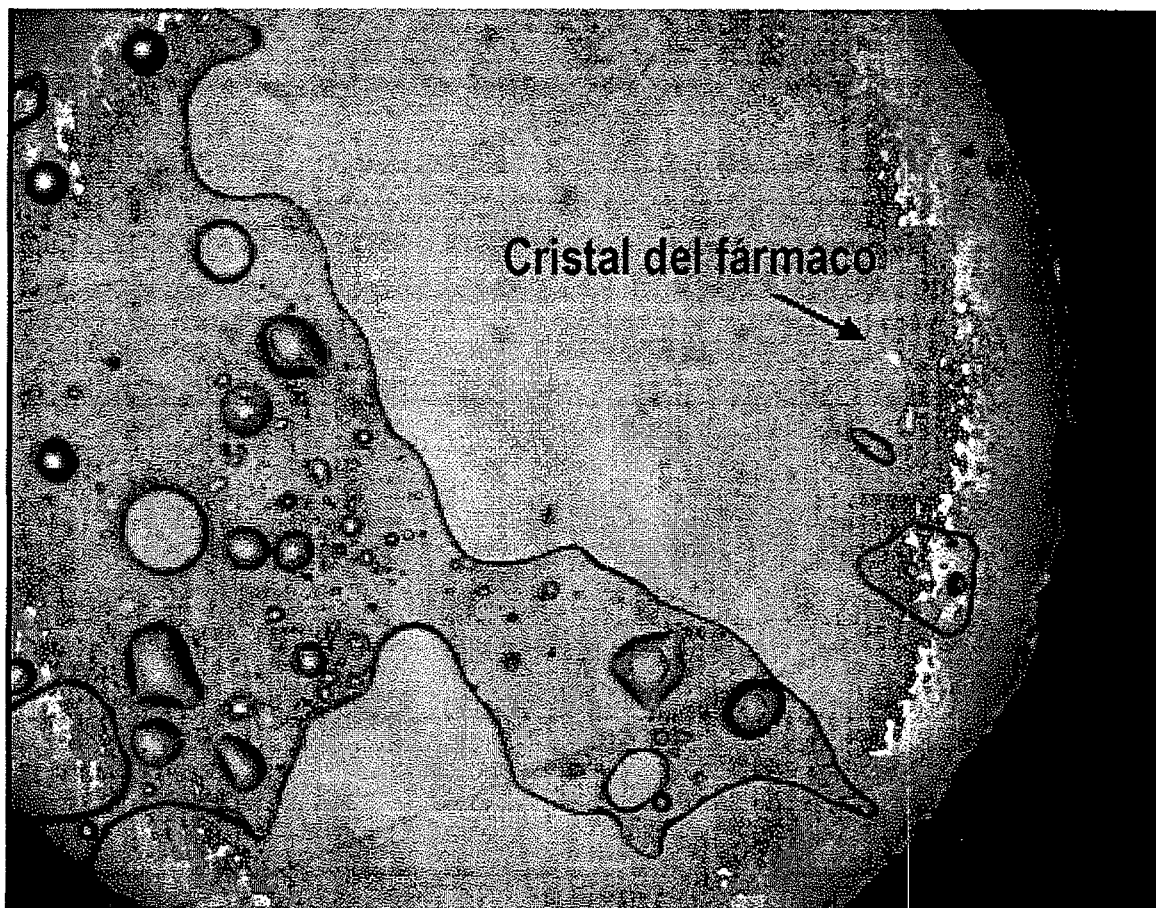


Figura 5

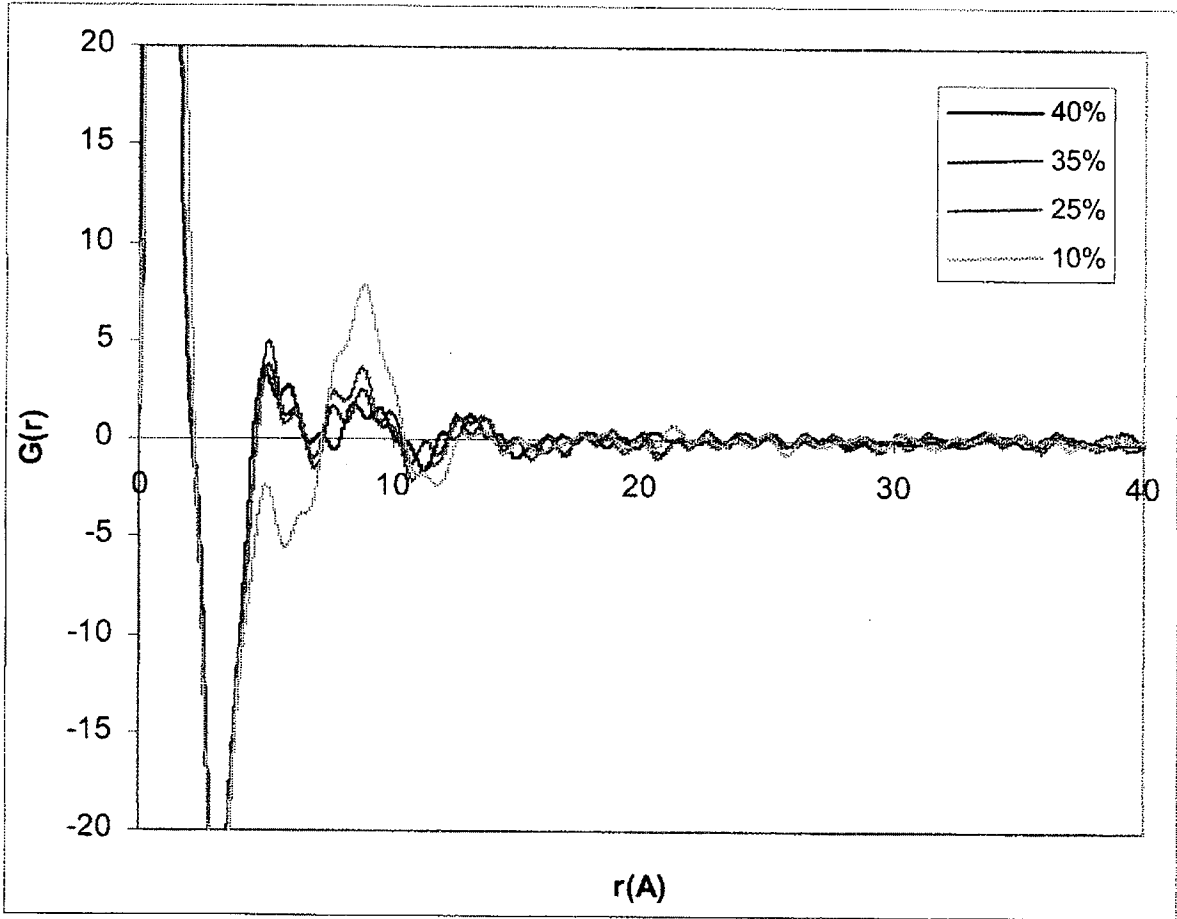


Figura 7

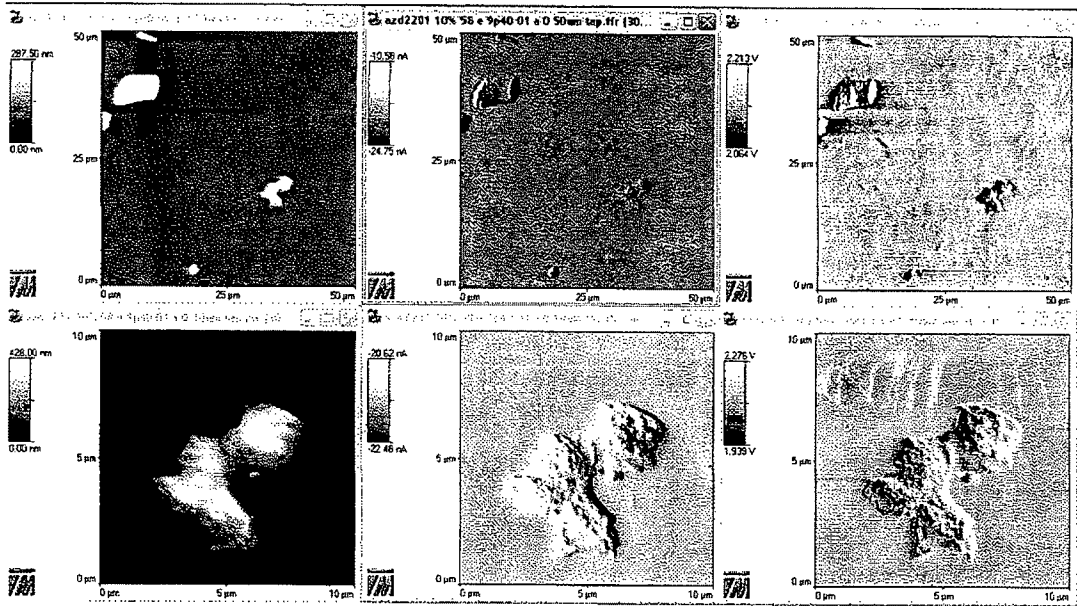


Figura 8

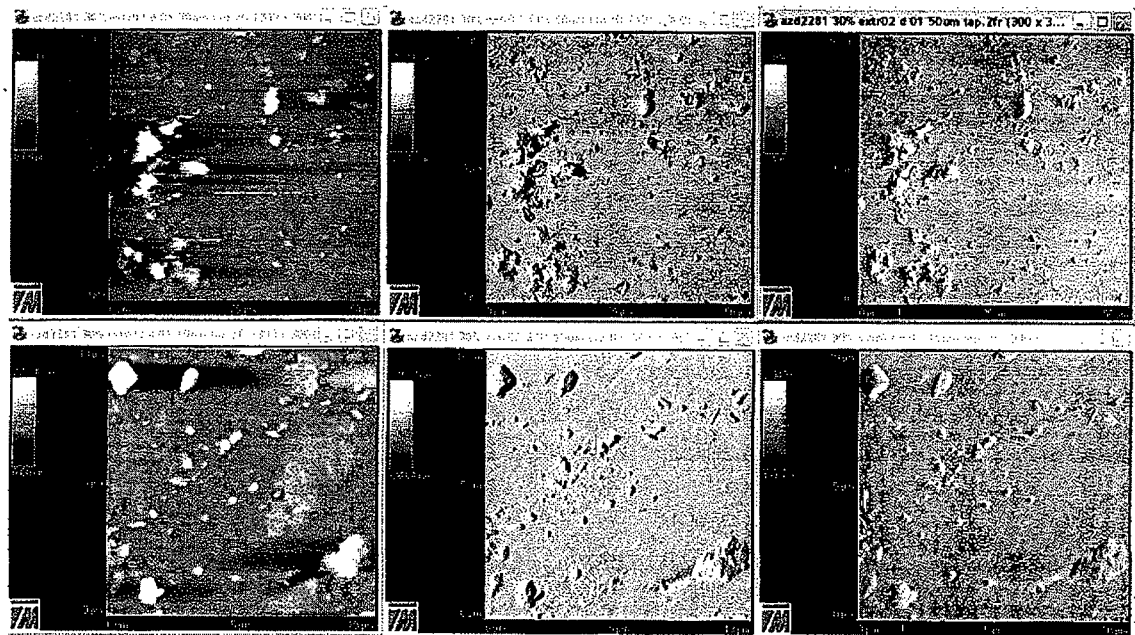


Figura 9

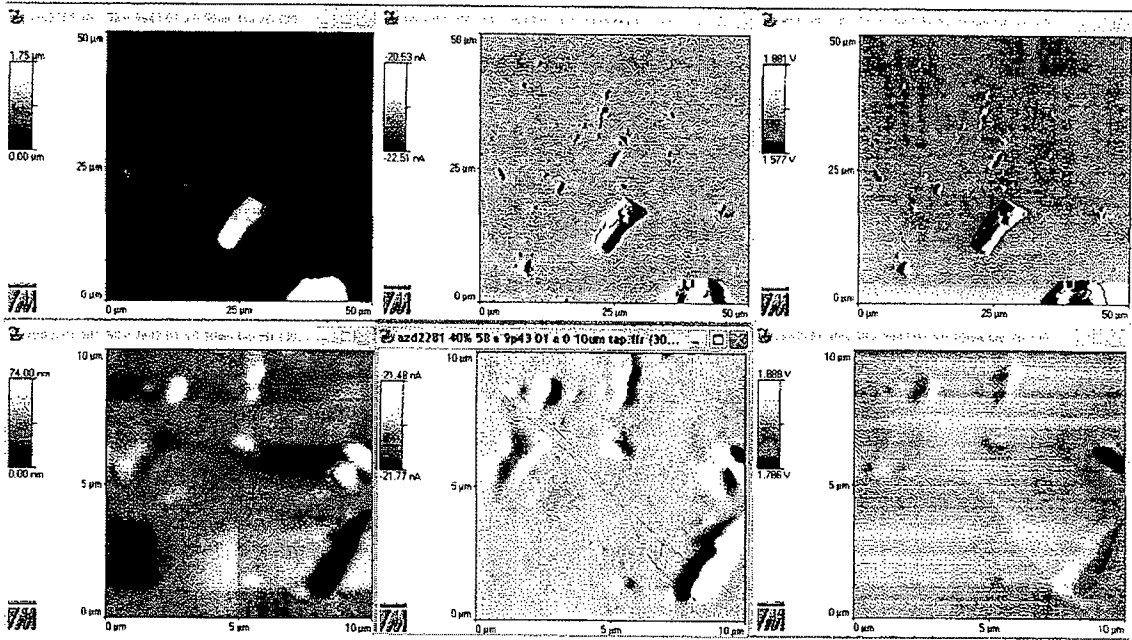


Figura 11

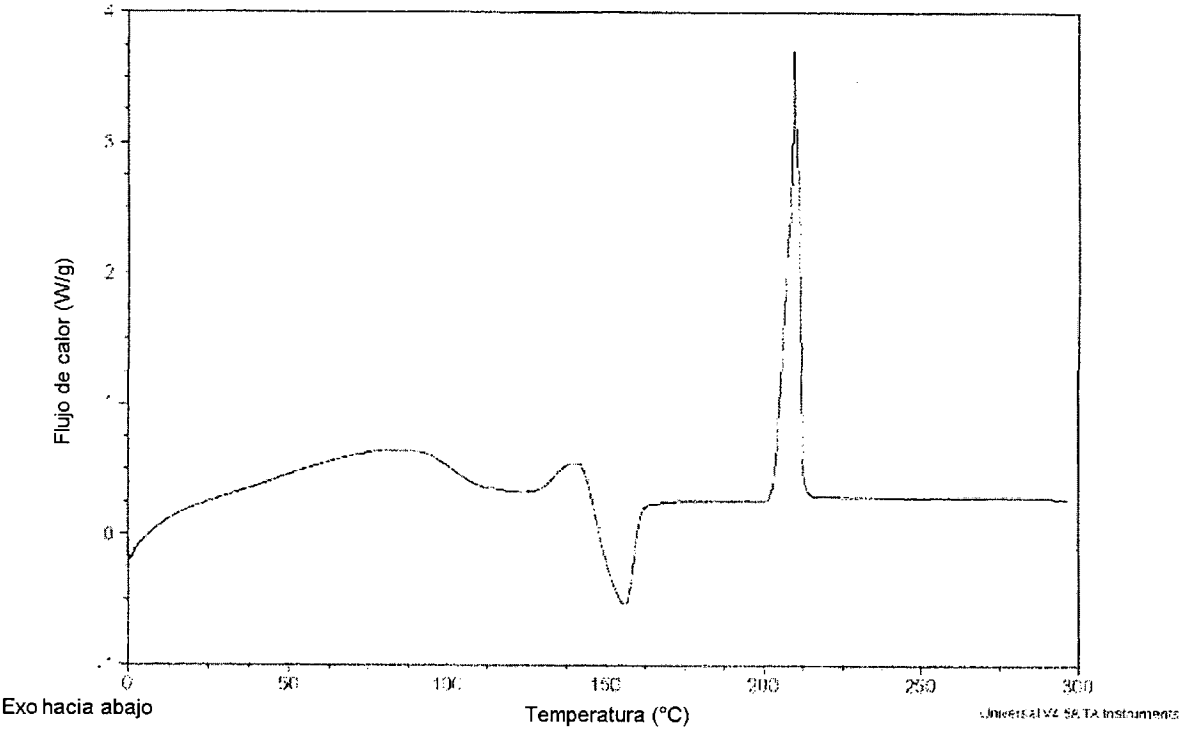


Figura 13

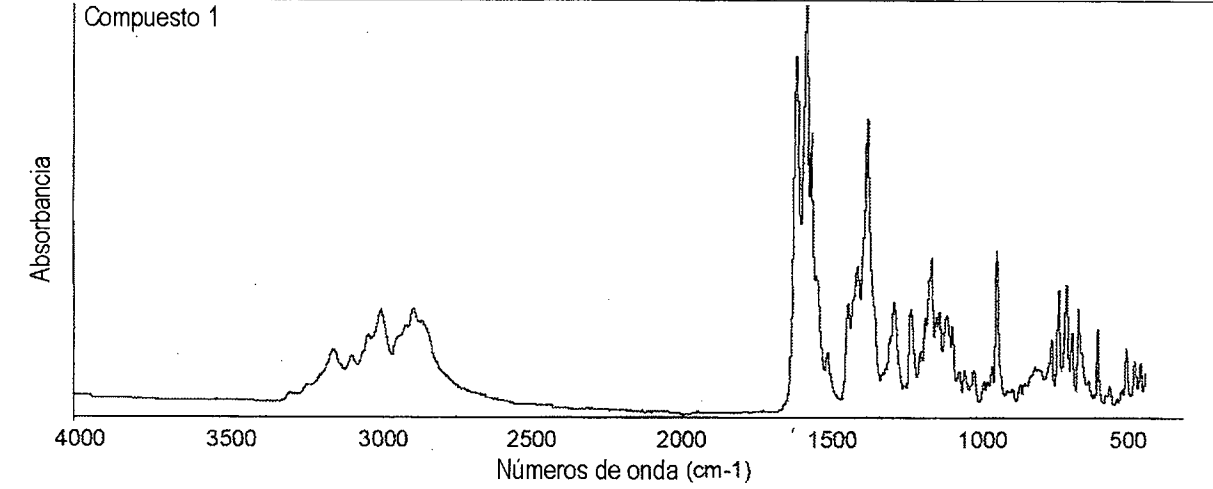
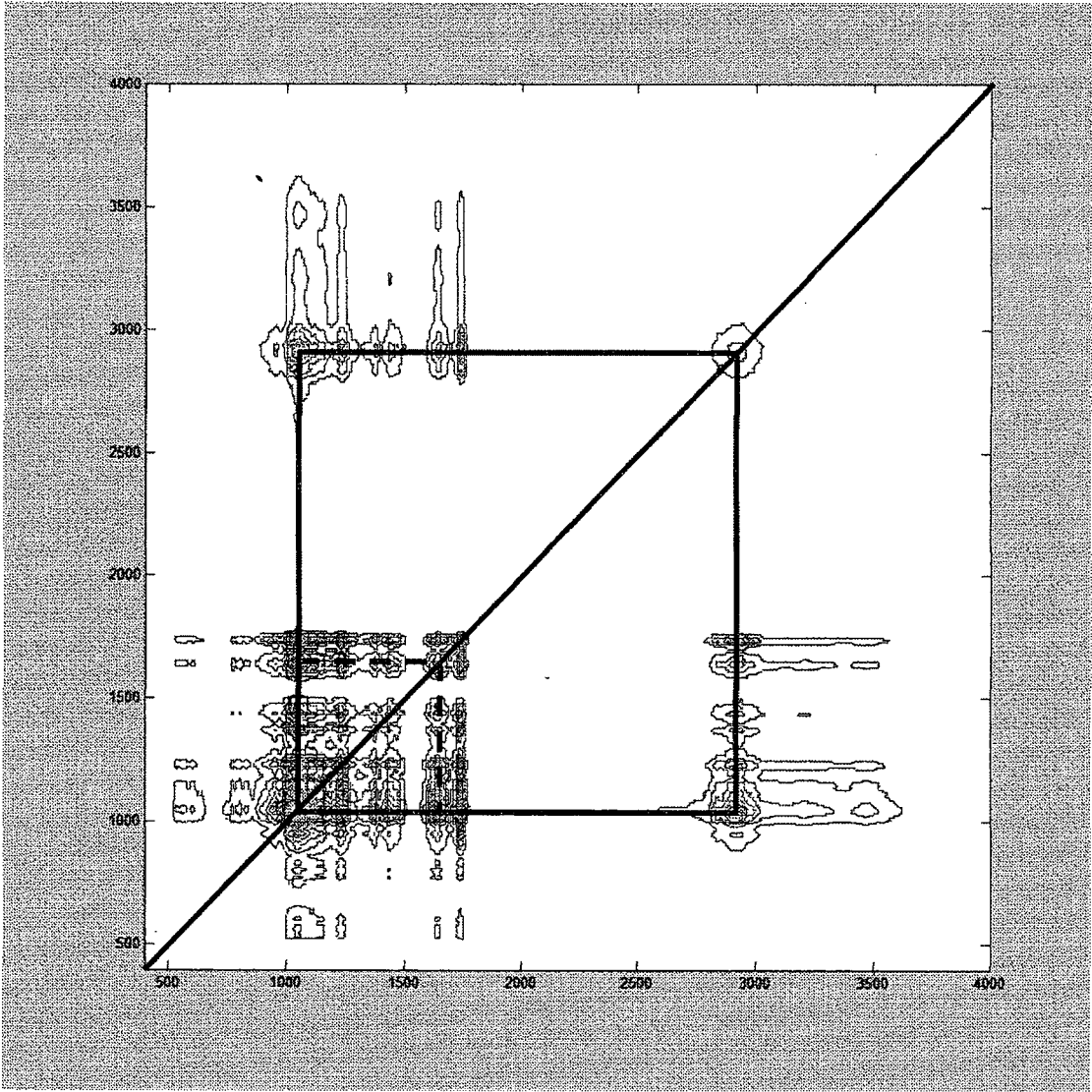


Figura 15



Leyenda:

- Correlación al cuadrado para pico de cruce a 1050 cm^{-1} , 1650 cm^{-1}
- Correlación al cuadrado para pico de cruce a 1050 cm^{-1} , 2700 cm^{-1}

Figura 16

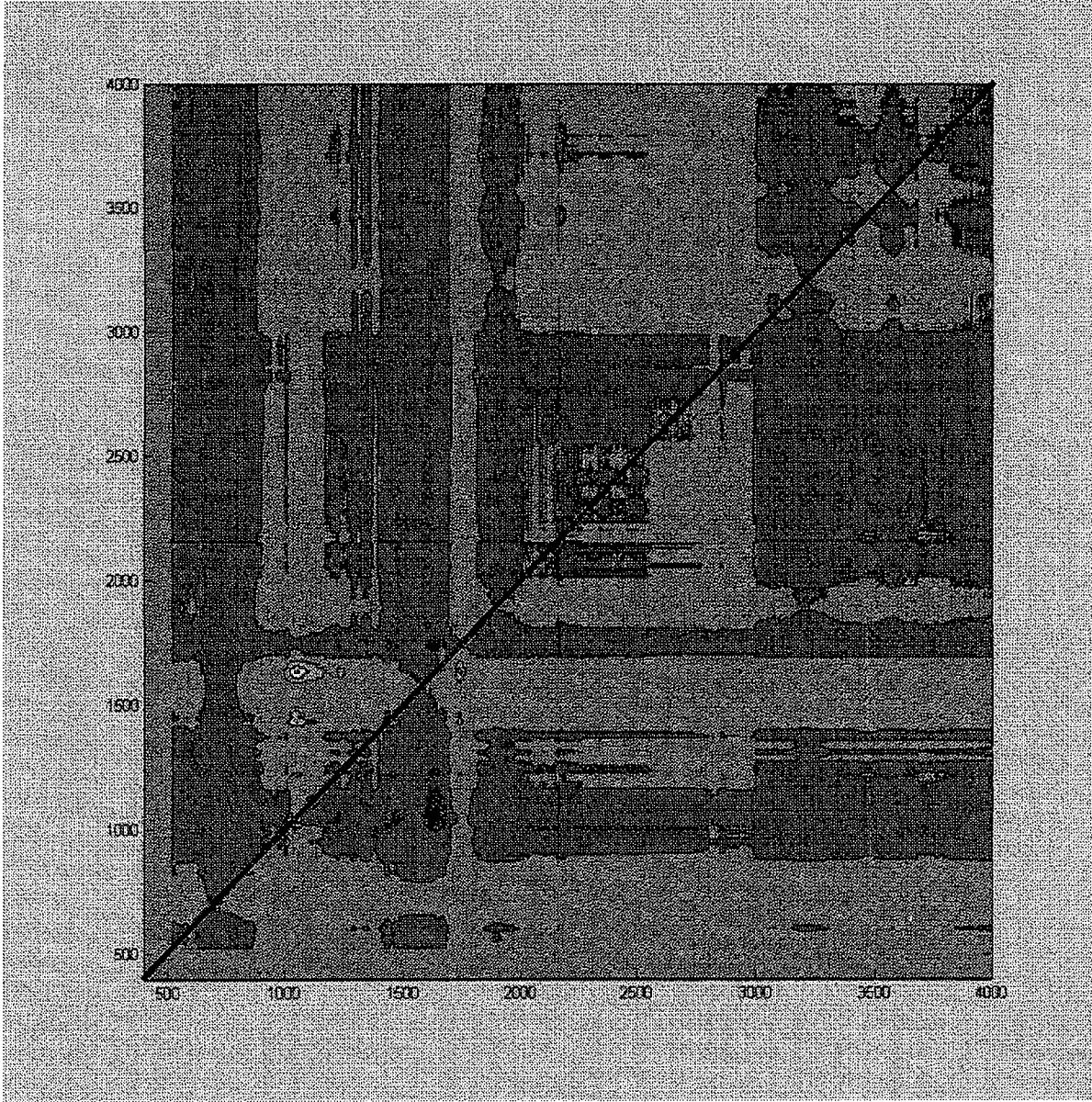


Figura 17

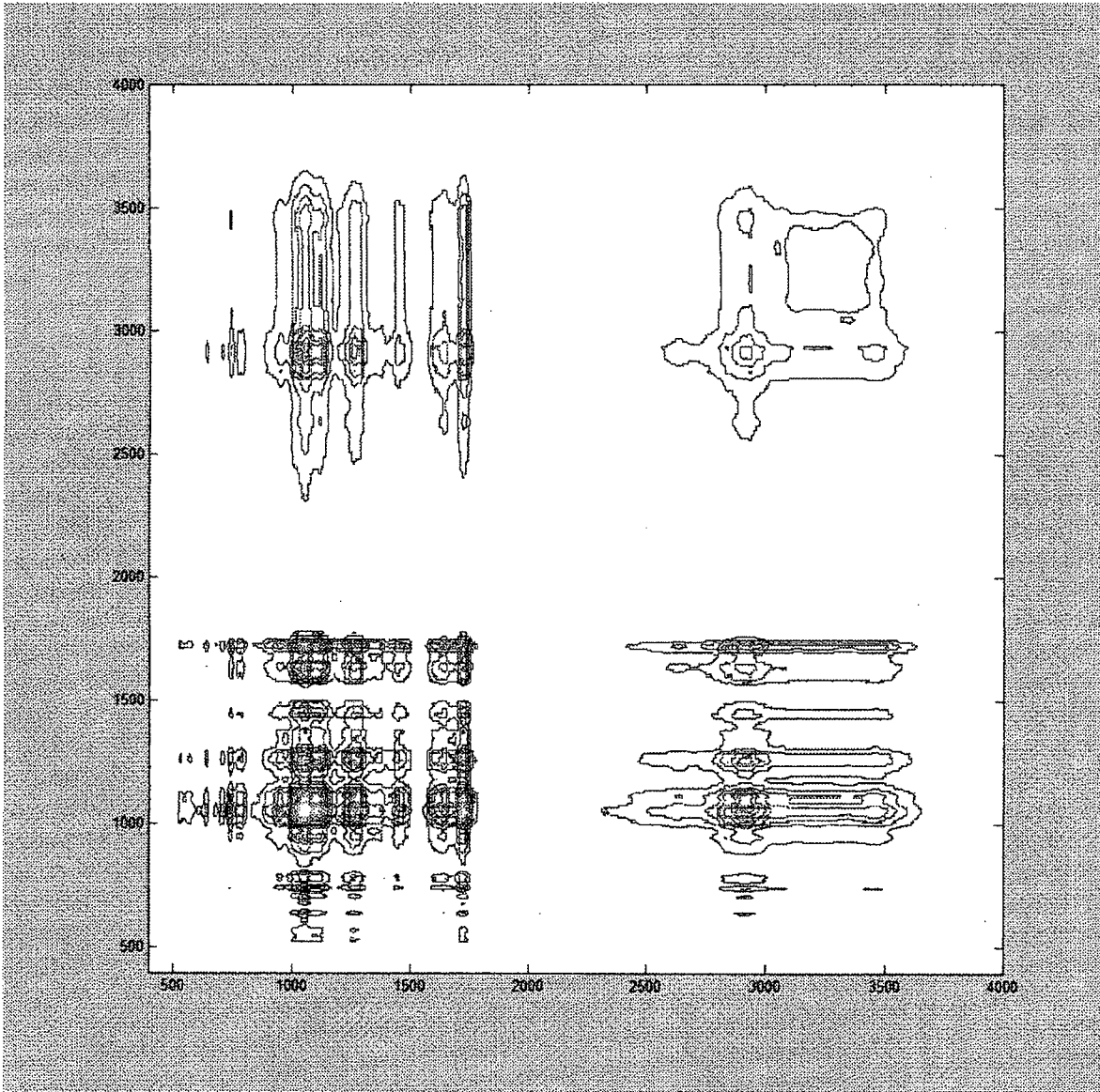


Figura 18

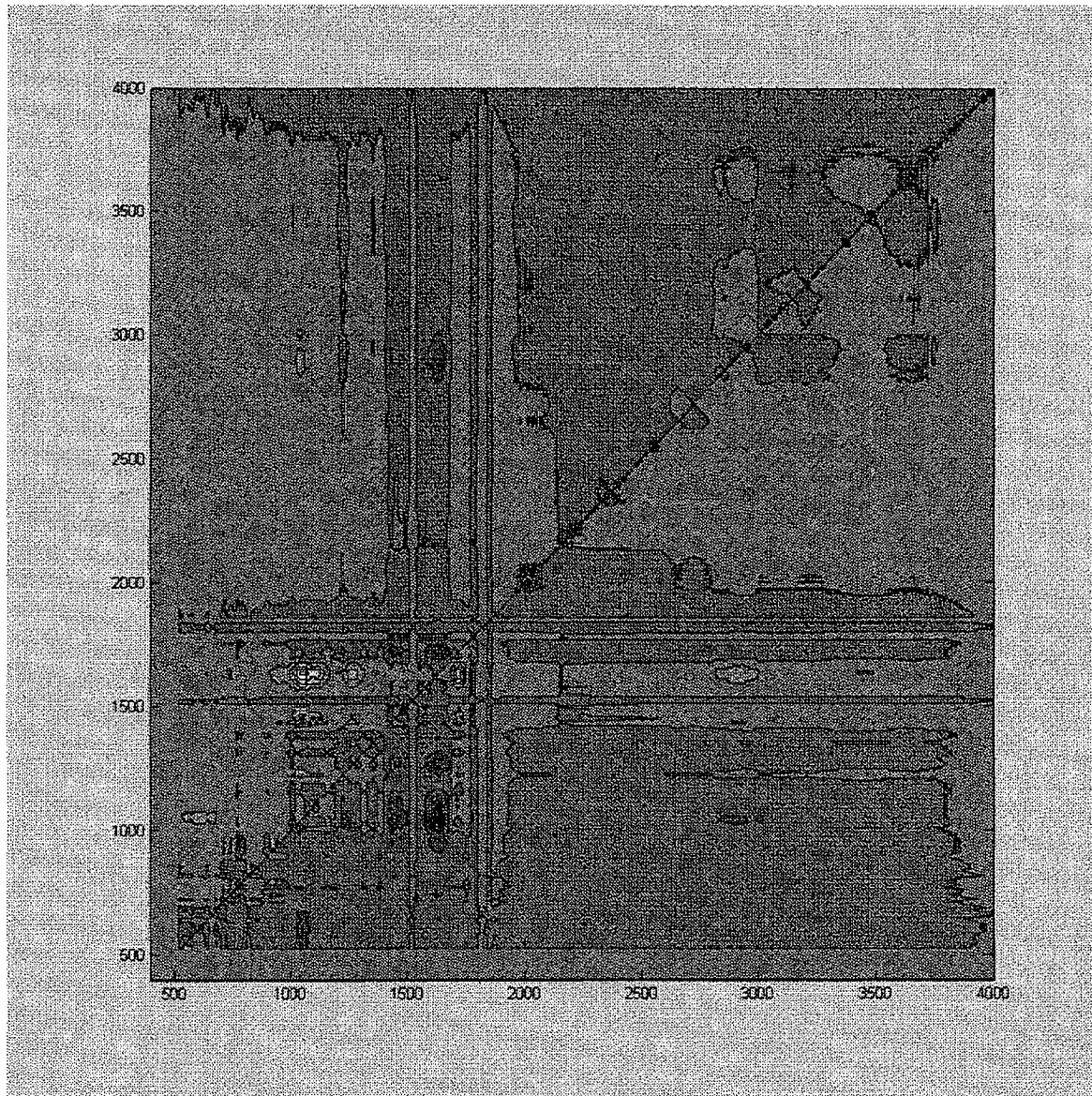


Figura 19

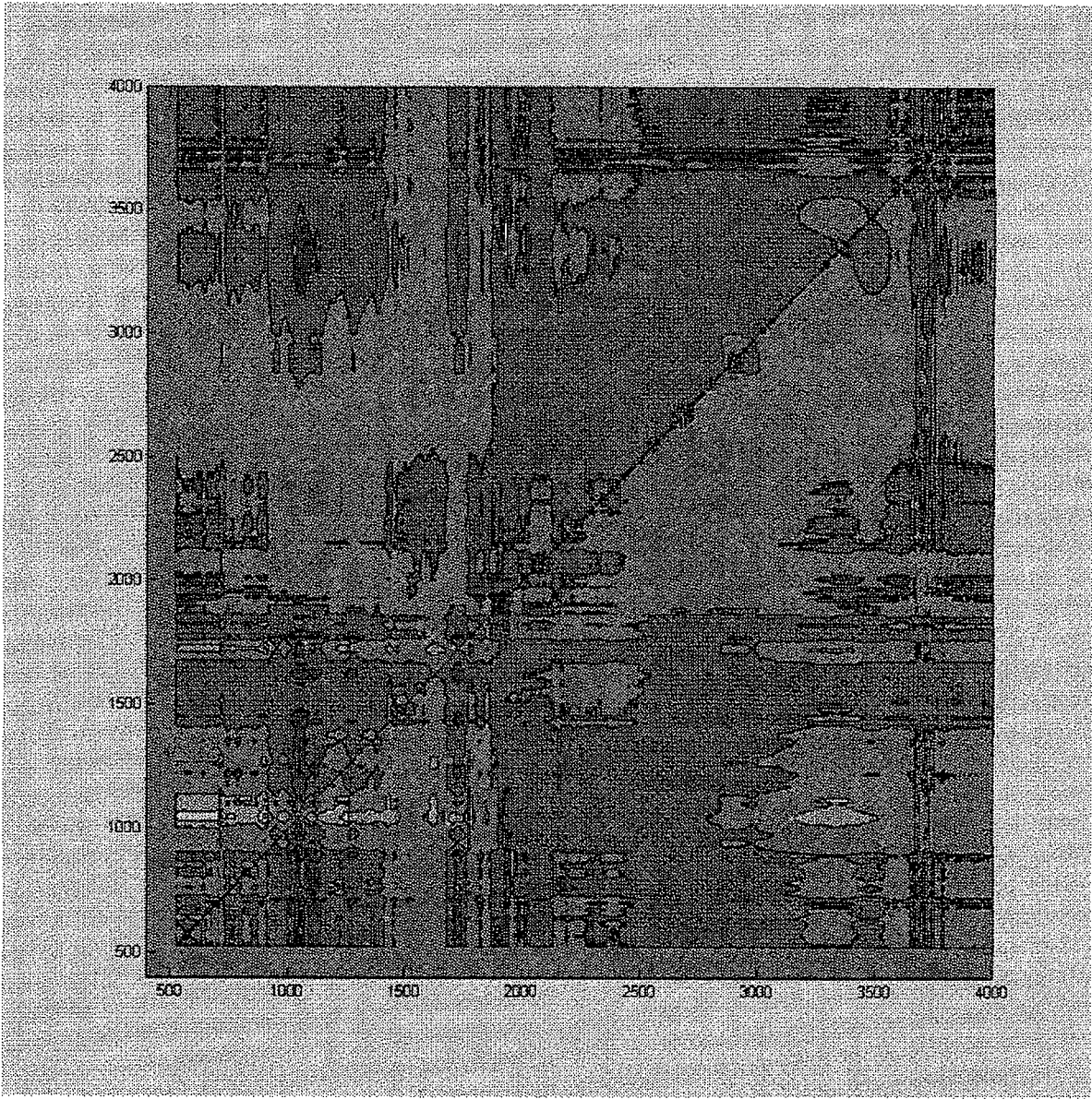


Figura 20

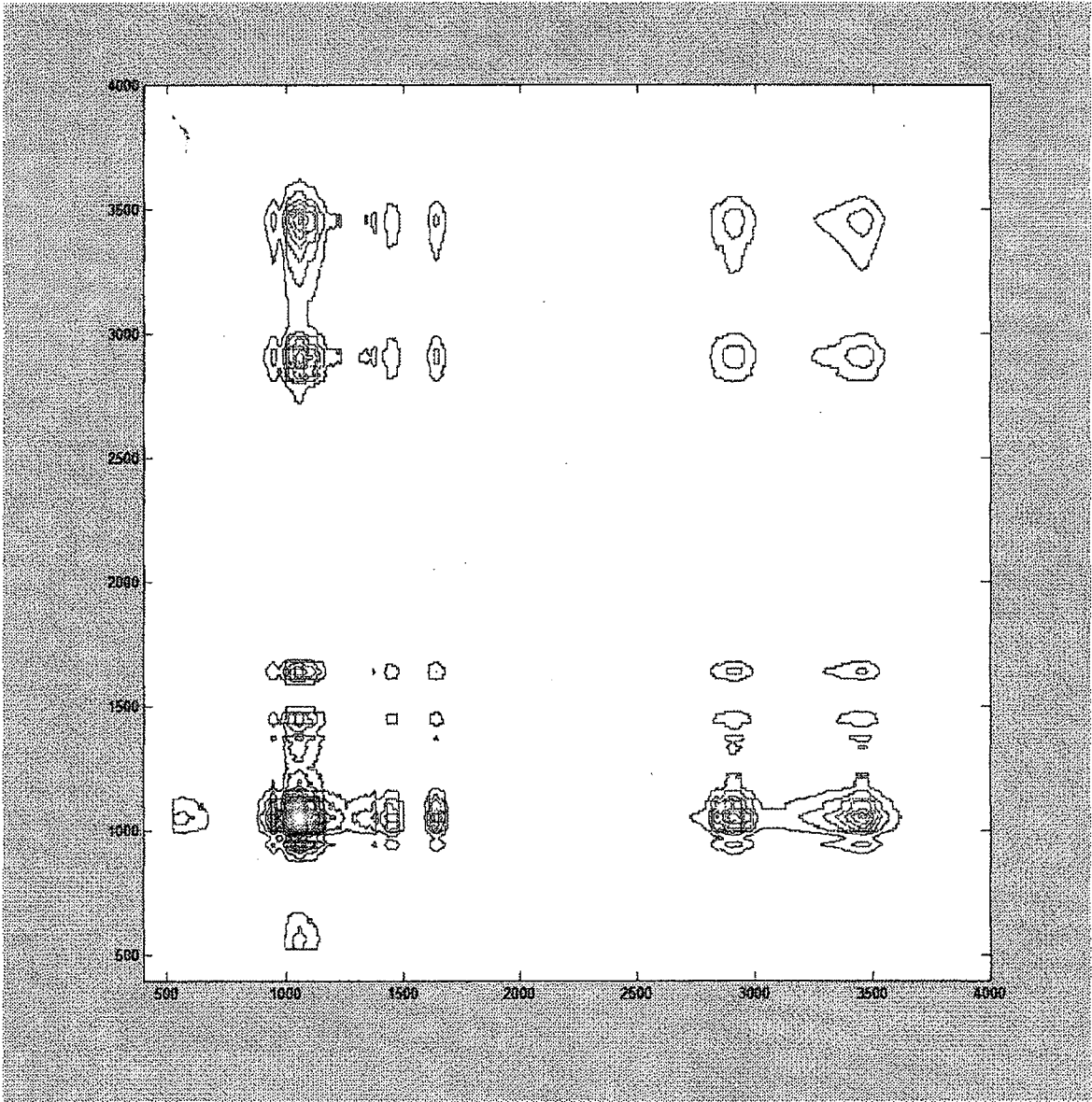


Figura 21

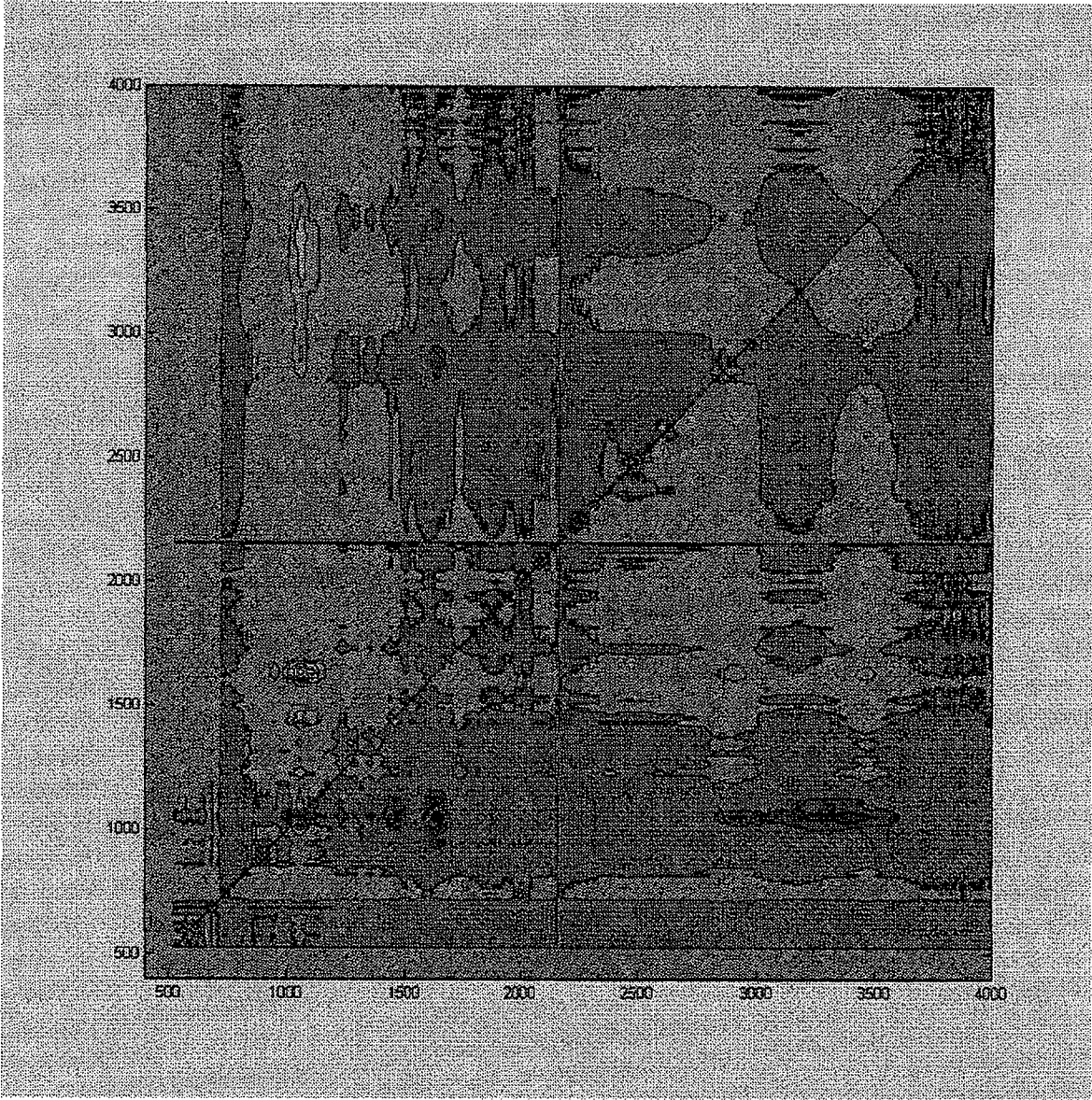


Figura 22

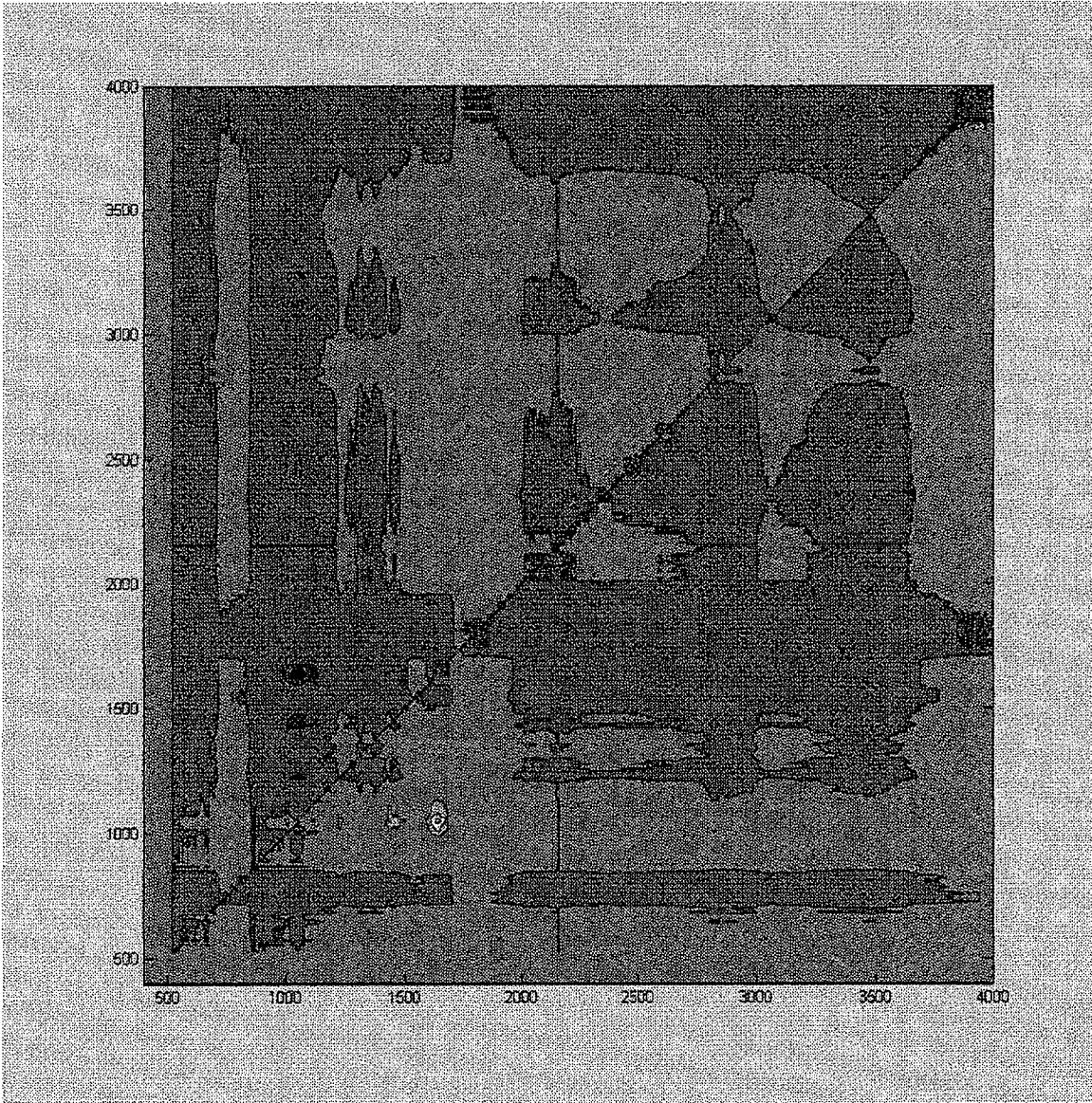


Figura 23

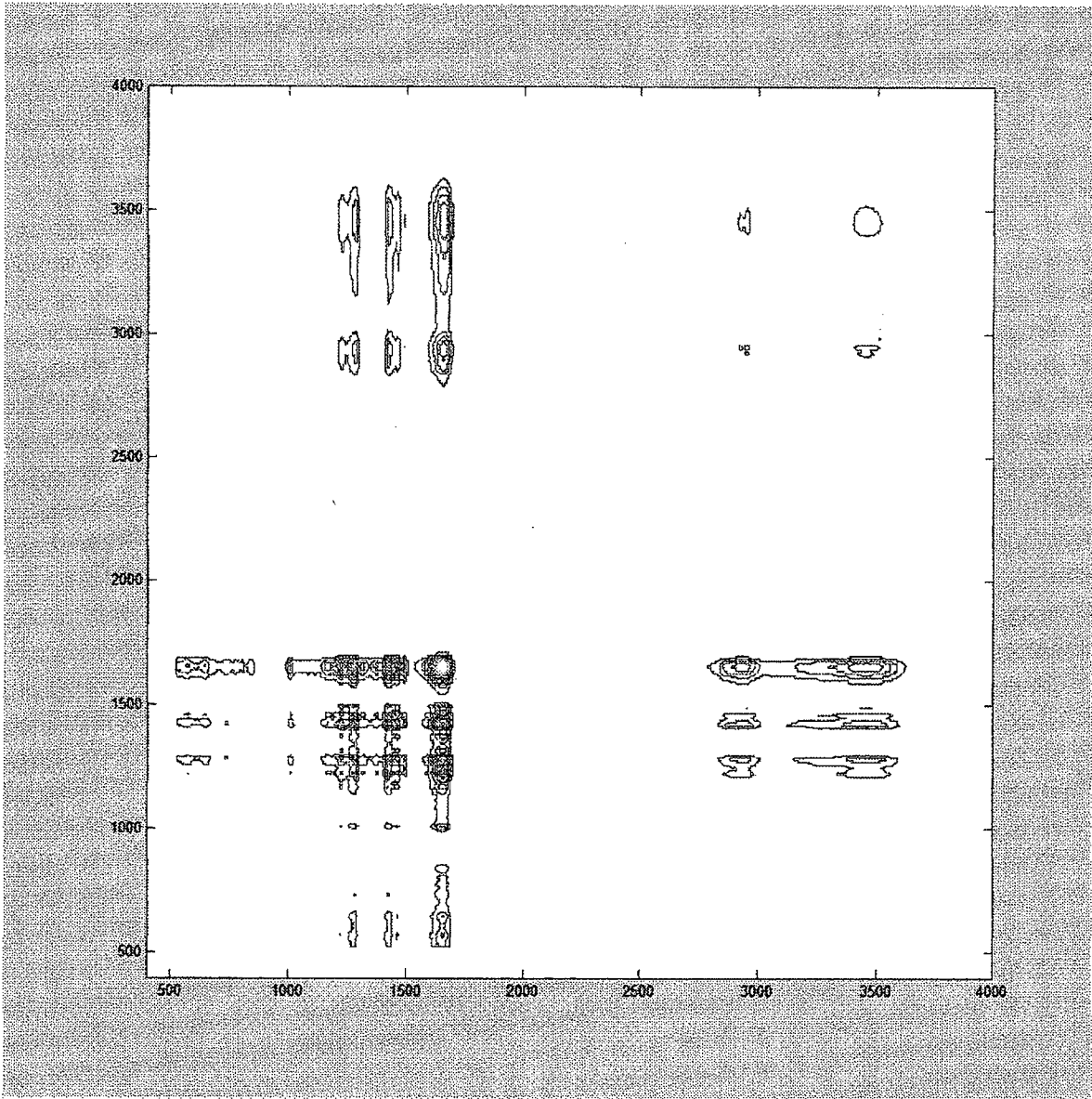


Figura 24

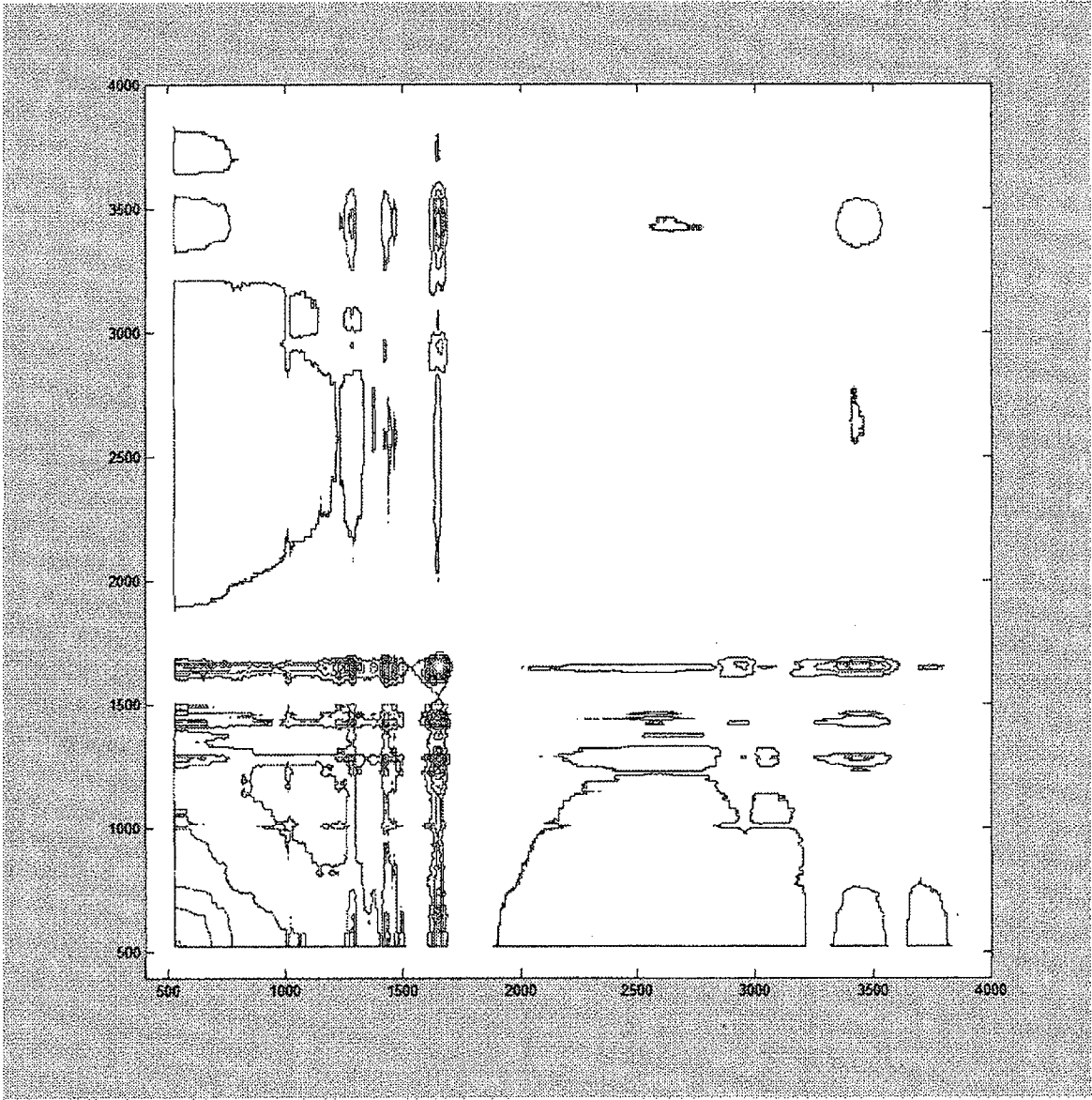


Figura 25

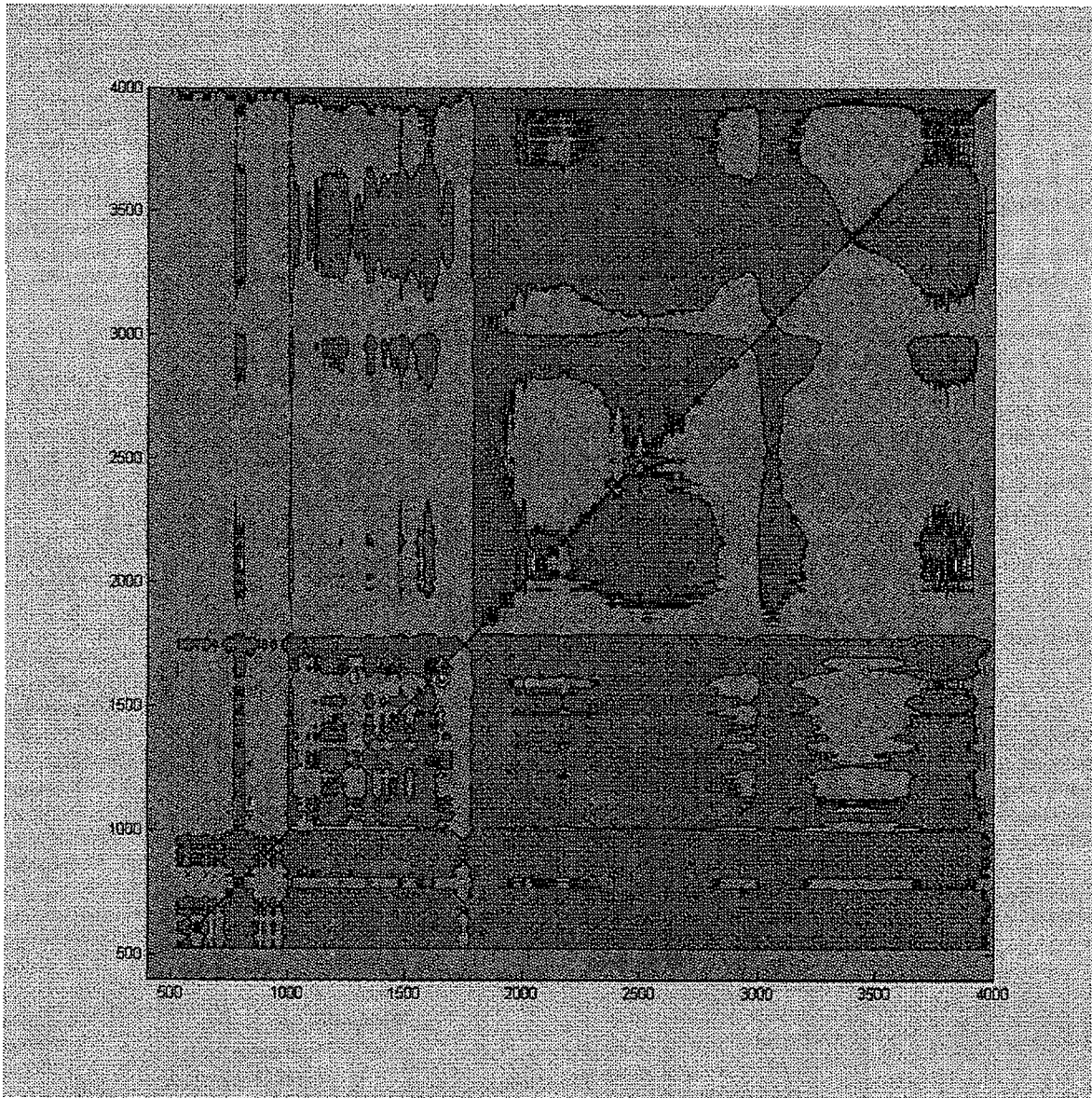


Figura 26

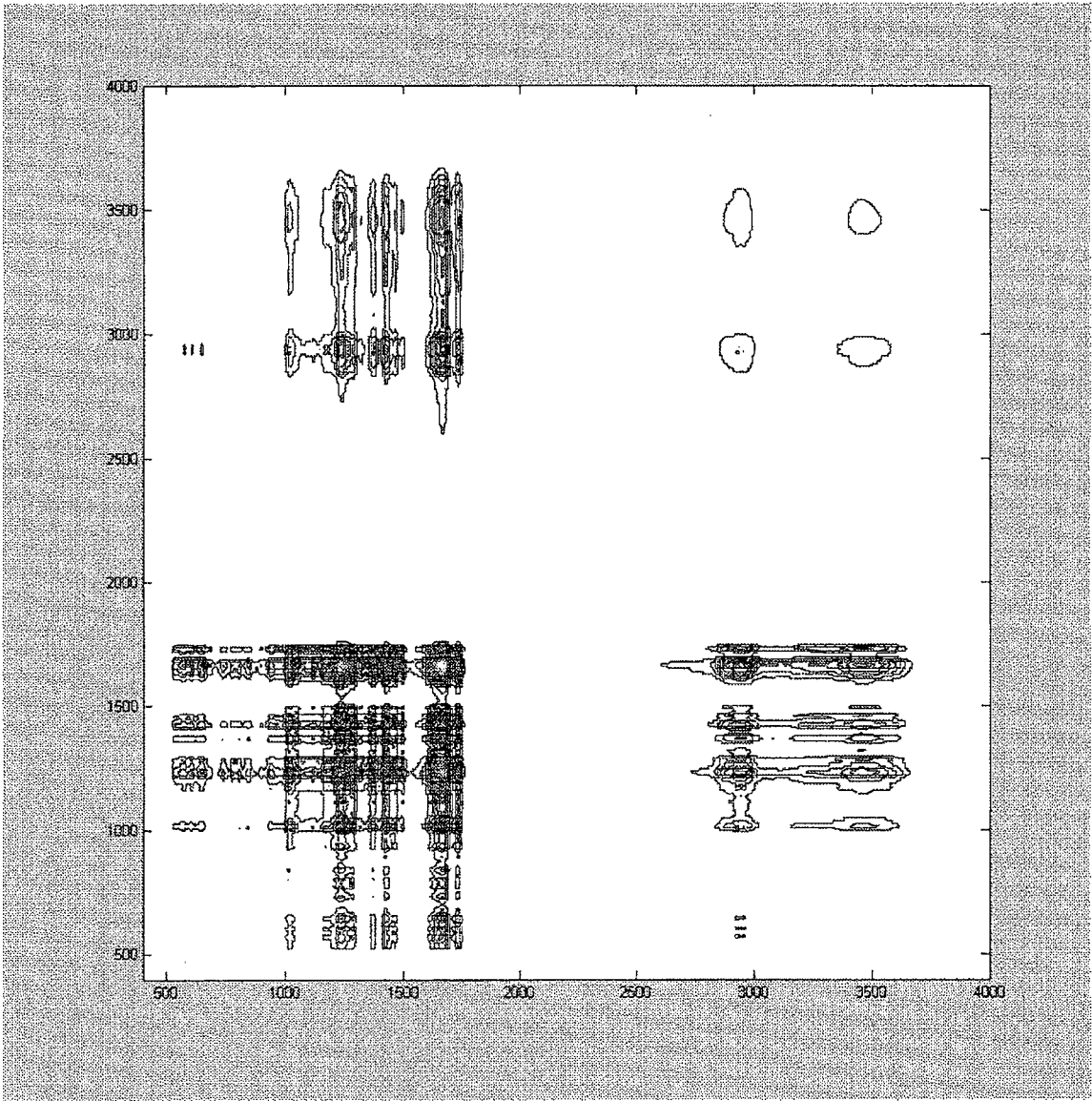


Figura 27

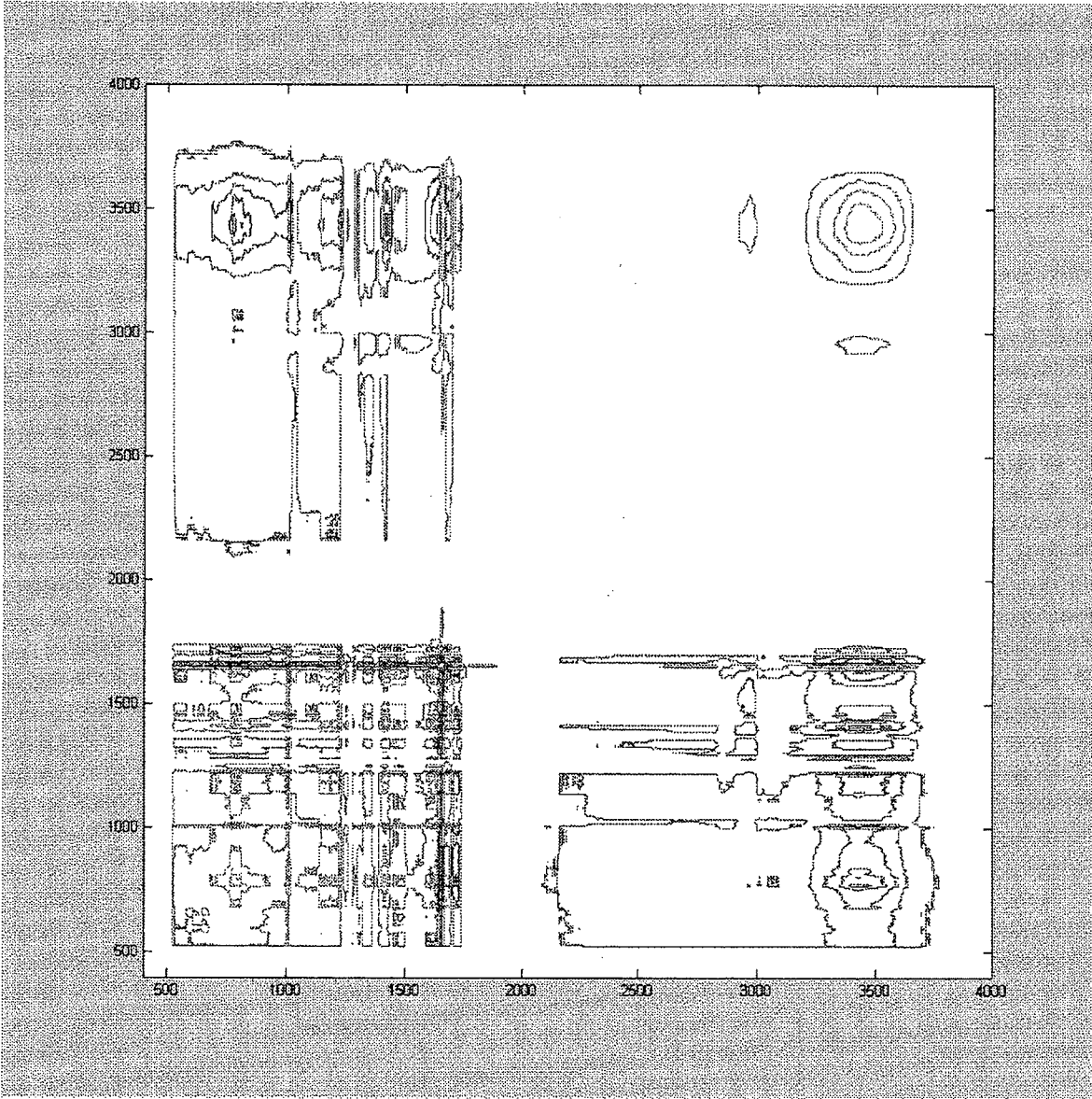


Figura 28

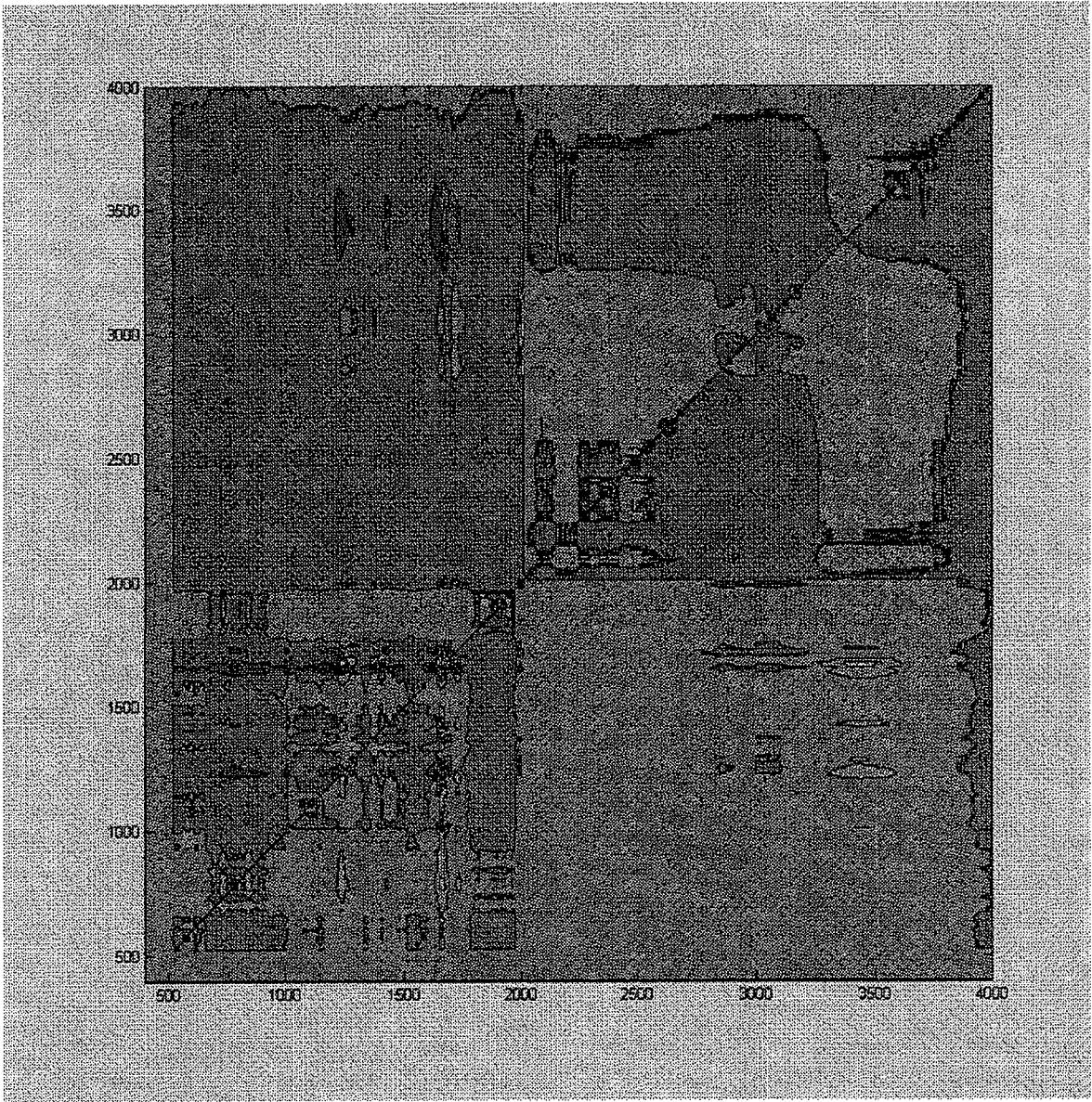
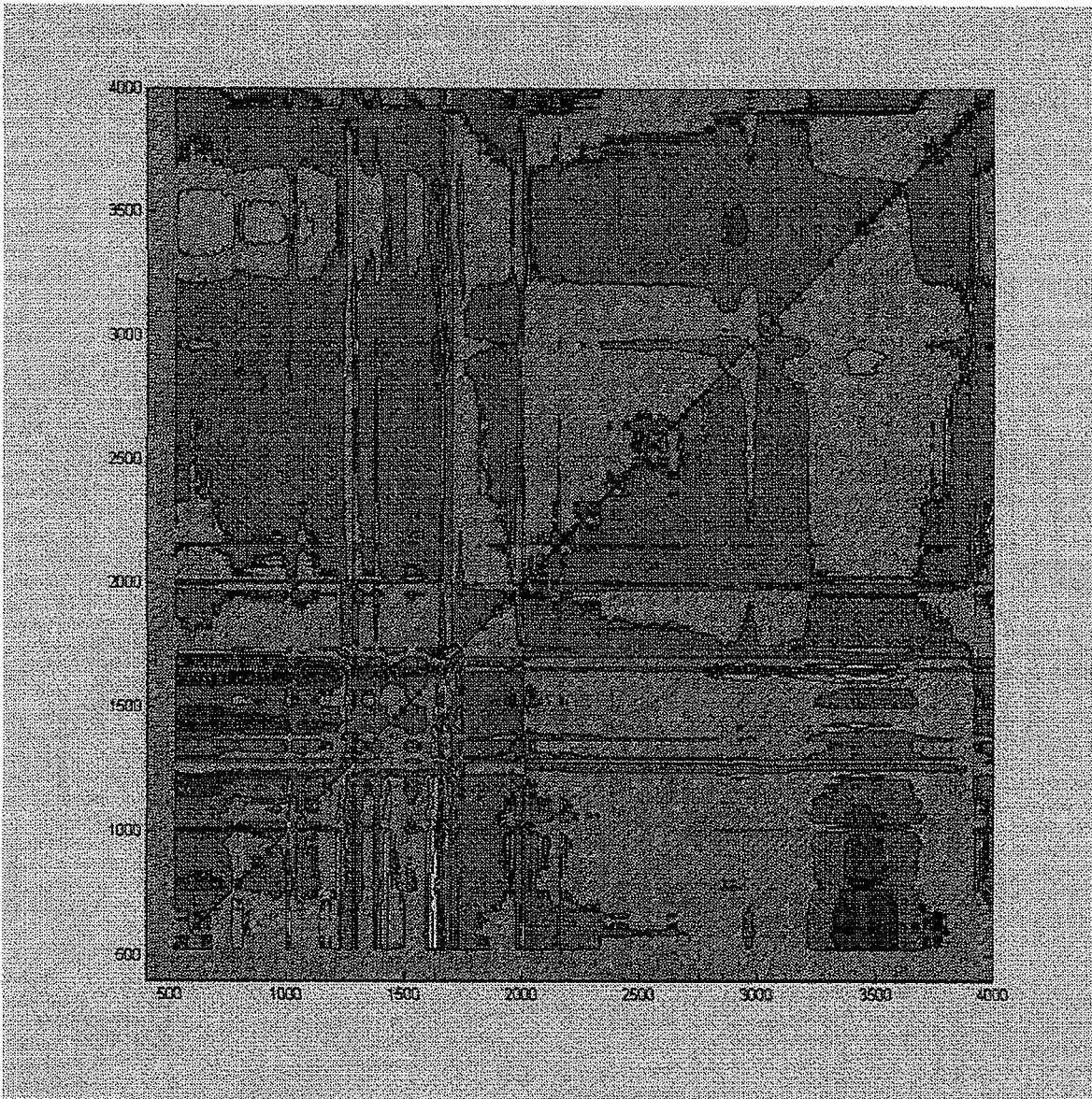


Figura 29



PATENT COOPERATION TREATY

ANKOM/SCANNED

28 DEC 2009

Page(s) Scanned

FINI CHECK

PCT

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
S-151 85 Sodertalje
SUEDE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

22/12/2009

Applicant's or agent's file reference

103514-1P WO

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/GB2009/051309

International filing date
(day/month/year)

05/10/2009

Applicant

ASTRAZENECA UK LIMITED

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ **With regard to any protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, National Chapters.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Saskia Stark

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Annex B).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, International Phase, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet or sheets containing a complete set of claims in replacement of all the claims previously filed must be submitted.

Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively in Arabic numerals (Section 205(a)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the International application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Annex B).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, International Phase, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the International phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet or sheets containing a complete set of claims in replacement of all the claims previously filed must be submitted.

Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively in Arabic numerals (Section 205(a)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 103514-1P WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/GB2009/051309	International filing date (day/month/year) 05/10/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 07/10/2008
Applicant ASTRAZENECA UK LIMITED		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 2
☐ as suggested by the applicant
☒ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2009/051309

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/20 A61K47/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/057151 A (TEVA PHARMA [IL]; TEVA PHARMA [US]; FOX MICHAEL [IL]; COHEN RAKEFET [I] 17 July 2003 (2003-07-17) abstract; claims 1-92	15
A		1-14, 16-22
X	WO 2008/017867 A (CIPLA LTD [IN]; CURTIS PHILIP ANTHONY [GB]; LULLA AMAR [IN]; MALHOTRA) 14 February 2008 (2008-02-14) examples 1-9	15
A		1-14, 16-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 December 2009

Date of mailing of the international search report

22/12/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Felder, Christian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2009/051309

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03057151	A	17-07-2003	AU 2002359857 A1	24-07-2003
			AU 2002360775 A1	24-07-2003
			CA 2470496 A1	17-07-2003
			CA 2471715 A1	17-07-2003
			EP 1465601 A2	13-10-2004
			EP 1575478 A2	21-09-2005
			WO 03057150 A2	17-07-2003
WO 2008017867	A	14-02-2008	AU 2007283196 A1	14-02-2008
			CA 2660374 A1	14-02-2008
			CL 23312007 A1	18-04-2008
			UY 30535 A1	31-03-2008

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/GB2009/051309

International filing date (day/month/year)
05.10.2009

Priority date (day/month/year)
07.10.2008

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K9/20 A61K47/32

Applicant
ASTRAZENECA UK LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Felder, Christian

Telephone No. +49 89 2399-7852



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/GB2009/051309

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/GB2009/051309

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-14,16-22</u>
	No: Claims	<u>15</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-14,16-22</u>
	No: Claims	<u>15</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-22</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V.

Reference is made to the following documents:

D1 : WO 03/057151 A (TEVA PHARMA [IL]; TEVA PHARMA [US]; FOX
MICHAEL [IL]; COHEN RAKEFET [I]) 17 July 2003 (2003-07-17)

D2 : WO 2008/017867 A (CIPLA LTD [IN]; CURTIS PHILIP ANTHONY [GB];
LULLA AMAR [IN]; MALHOTRA) 14 February 2008 (2008-02-14)

The present application discloses a pharmaceutical formulation comprising the drug 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one in a solid dispersion with a matrix polymer that exhibits low hygroscopicity and high softening temperature, such as copovidone. The invention also relates to a daily pharmaceutical dose of the drug provided by such a formulation. In addition, the invention relates to the use of a matrix polymer that exhibits low hygroscopicity and high softening temperature in solid dispersion with 4-[3-(4-cyclopropanecarbonyl-piperazine-1-carbonyl)-4-fluoro-benzyl]-2H-phthalazin-1-one for increasing the bioavailability of the drug.

1 Novelty

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 15 is not new in the sense of Article 33(2) PCT. Document D1 and D2 disclose already the use of the same polymers as disclosed in the present application in the manufacture of a medicament and nothing else is disclosed in claim 15. Therefore, claim 15 is not novel over the prior art. The present claims 1-14 and (16,17)-22 seem to be novel and inventive over the prior art.

2 Inventive step

The present claim 15 is not involving an inventive step, since D1 and D2 already disclose the use of a suitable polymer in manufacture of a medicament. The other claims seem to involve an inventive step.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/GB2009/051309

3 Industrial applicability

All claims 1-22 are industrially applicable.

4 Varia

The present claims 16 and 17 referring back to claim 14 but dealing with a use, such as in claim 15, whereas claim 14 deals with the formulation. This lead to a lack of clarity with respect of the references made.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/GB2009/051309

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ASTRAZENECA INTELLECTUAL PROPERTY
S-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing (day/month/year)
25 March 2011 (25.03.2011)

Applicant's or agent's file reference
103514-1P WO

International application No.
PCT/GB2009/051309

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
05 October 2009 (05.10.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address ASTRAZENECA UK LIMITED 15 Stanhope Gate London Greater London W1K 1LN United Kingdom	State of Nationality GB	State of Residence GB
	Telephone No. +46 8 553 260 00	
	Facsimile No. +46 8 553 288 20	
	E-mail address patents@astrazeneca.com	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address ASTRAZENECA UK LIMITED 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	State of Nationality GB	State of Residence GB
	Telephone No. +46 8 553 260 00	
	Facsimile No. +46 8 553 288 20	
	E-mail address patents@astrazeneca.com ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search

☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 87 40	Authorized officer Sanvincenti Guido e-mail pt01.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 01
---	---

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0032493

Bogotá D.C., Abril 07 de 2011 - 16:23:54

RECIBIDO DE : OLARTERAISBECK

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	418332692	07/04/2011	4.492.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-043258- -00000-0000

Fecha: 2011-04-07 17:02:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 7 de 2011 - 16:23:55



No. 11-043258- -00000-0000

Fecha: 2011-04-07 17:02:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DI

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA UK LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	11 043258
	Solicitud internacional	PCT/GB2009/51309
	Fecha inicio fase nacional	07/05/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	0 8 2 4 3

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

20 MAYO 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha_____
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA UK LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	11 043258
	Solicitud internacional	PCT/GB2009/51309
	Fecha inicio fase nacional	07/05/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	08244

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

20 MAYO 2017

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11